

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE FARMACEUTICKÁ
FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

**Vliv kontraceptiv a hormonální substituční terapie
na receptory pohlavních steroidních hormonů**

Diplomová práce



Školitel: MUDr. Jiří Hochmann, CSc.

Hradec Králové 2010

Hana Krasulová

*„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem.
Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou
uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. “*

datum

podpis

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Jiřímu Hochmannovi, CSc. za vedení této diplomové práce a také za jeho podporu, trpělivost, rady, inspiraci a diskuze nejen při vypracování této diplomové práce.

Obsah

1. Souhrn.....	7
1.1 Souhrn v českém jazyce.....	7
1.2 Souhrn v anglickém jazyce	9
2. Úvod	11
3. Česká literatura	12
3.1 Hypofýzoovariální osa a vliv hormonů na prs a dělohu.....	12
3.1.1 Hormonální kontrola reprodukčního systému ženy	12
3.1.2 Vliv pohlavních hormonů na prs	14
3.1.2.1 Změny prsu v průběhu menstruačního cyklu.....	14
3.2 Obecně o hormonální substituční léčbě a hormonální antikoncepci.....	15
3.3 Antikoncepce – detailní přehled.....	16
3.3.1 Gestagenní antikoncepce	19
3.3.1.1 Depotní gestagenní antikoncepce	21
3.3.1.2 Non-depotní gestagenní antikoncepce	22
3.3.2 Kombinovaná hormonální antikoncepce	22
3.3.3 Postkoitální (emergentní) antikoncepce	30
3.3.4 Nitroděložní tělíška	31
3.3.5 Spermicidy, bariérová antikoncepce, přirozené antikoncepční metody a sterilizace	32
3.4 Hormonální substituční terapie	33
3.4.1 Fyziologie klimakteria.....	33
3.4.1.1 Hormonální změny	34
3.4.1.2 Anatomické změny	36
3.4.1.3 Klinické příznaky.....	36
3.4.1.3.1 Vazomotorické příznaky.....	36
3.4.1.3.2 Psychické změny	37
3.4.1.3.3 Osteoporóza	37
3.4.1.3.4 Ateroskleróza	37
3.4.1.3.5 Urogenitální změny	38
3.4.1.3.6 Kůže a vazivové tkáně	38
3.4.1.3.7 Onemocnění centrální nervové soustavy.....	38
3.4.2.3.8 Vliv menopauzy na mléčnou žlázu	39

3.4.2	Farmakoterapie menopauzálních obtíží	39
3.4.2.1	Estrogenní a kombinovaná hormonální substituční terapie	40
3.4.2.2	Substituce gestageny	42
3.4.2.3	Nitroděložní hormonální systém	42
3.4.2.4	Nízkodávkovaná hormonální antikoncepce	43
3.4.2.5	Tibolon.....	43
3.4.2.6	Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERMs)	43
3.4.2.7	Testosteron a dehydroepiandrosteron.....	44
3.4.2.8	Fytoestrogeny.....	44
3.5	Rizika a kontraindikace hormonální substituční terapie.....	44
3.5.1	Vznik karcinomu prsu vlivem hormonální terapie.....	45
3.6	Vliv především steroidních hormonů na koncentraci steroidních receptorů	48
3.6.1	Estrogeny a jejich receptory	48
3.6.2	Progesteron a jeho receptory	50
3.6.3	Vliv androgenů na koncentraci steroidních receptorů	51
3.6.4	Vliv oxytocinu na koncentraci steroidních receptorů	52
4.	Zahraniční literatura.....	52
4.1	Vliv norgestrelu a gestodenu	52
4.2	Vliv estradiolu a medroxyprogesteron acetátu a jejich kombinace na koncentraci steroidních receptorů.....	53
4.3	Regulace hladiny estrogenových receptorů v MCF-7 buňkách progesteronovými metabolity.....	56
4.4	Vliv pre- a postmenopauzálního užívání exogenních hormonů na hladiny receptorů ER a PR v normální prsní tkáni	58
4.5	Efekt tibolonu a běžné hormonální substituční terapie na expresi estrogenových a progesteronových receptorů v prsu	60
5.	Diskuse	60
5.1	Porovnání hladin hormonů při antikoncepci a hormonální terapii s fyziologickým stavem.....	60
5.1.1	Porovnání s premenopauzálním stavem.....	61
5.1.2	Porovnání s postmenopauzální stavem	61
5.2	Hormonální antikoncepce a substituční léčba a měření nebo odhad jejího vlivu na koncentraci steroidních receptorů.....	64

5.2.1 Gestagenová antikoncepce.....	67
5.2.2 Kombinovaná antikoncepce a její případné využití hormonální terapii	68
5.2.3 Klasická hormonální terapie pro postmenopauzu	68
5.2.4 Tibolon	70
6. Závěr	71
7. Seznam zkratek	72
8. Seznam literatury a zdroje.....	74

1. Souhrn

1.1 Souhrn v českém jazyce

Tato diplomová práce objasňuje problematiku hladin estrogenových a progesteronových receptorů (ER a PR) v normální prsní tkáni a tkáni nádorové a interpretuje jejich změny. Cílem naší práce bylo vyhledat publikace, které se zabývají možností falešné positivity nádorů prsu a objasňují za jak dlouho po terapii kontraceptivy a hormonální substituční terapií můžeme očekávat relevantní výsledky hladin receptorů a jaké můžeme očekávat koncentrace hormonů v séru.

V první řadě jsme sepsali přehled antikoncepce a hormonální terapie. Zaměřili jsme se na fyziologické koncentrace estradiolu a progesteronu v séru a jejich možné ovlivnění antikoncepcí a hormonální substituční terapií. Zjistili jsme, že nyní většina kontraceptiv obsahuje takové dávky ethinylestradiolu, které dosahují v séru podobných koncentrací jako při fyziologickém stavu. U žen v postmenopauze dochází ke snížení hladiny estradiolu oproti premenopauzálnímu stavu. Dávky ethinylestradiolu v substituční terapii jsou podstatně vyšší než u antikoncepce.

Hledali jsme vztah mezi hladinami ER a PR a jejich možným ovlivněním antikoncepcí nebo hormonální substituční terapií. Česká literatura tuto otázku bohužel neřeší, proto jsme informace vyhledali především ze zahraničních studií. V jedné ze studií jsme zjistili, že u žen v postmenopauze dochází ke signifikantnímu zvýšení hladiny PR po léčbě estrogenem. Další studie prokázala, že relativní počet receptorů ER α , ER β a PR pozitivních buněk se v přítomnosti steroidních hormonů snížil po 21 dnech kultivace. Autoři této studie ale neřešili, za kolik dnů po odstranění těchto hormonů by se vrátila koncentrace receptorů k normálu, aby se předešlo falešně pozitivním výsledkům po ukončení hormonální terapie. Vzhledem k faktu, že tyto pokusy

byly provedeny in vitro na MCF-7 buňkách, nemůžeme určit jaká je spolehlivost těchto výsledků a nakolik by se jich dalo využít v praxi. Zjistili jsme také, že alespoň v náznaku funguje nepřímá úměrnost mezi změnou koncentrace estrogenů a ER, což by mohlo být využíváno pro korigování naměřených hodnot ER. Tibolon zvýšil expresi jak PR A tak PR B bez ovlivnění exprese ER alfa a ER beta v prsech makaků in vivo.

1.2 Souhrn v anglickém jazyce

The thesis deals with questions about levels of estrogen and progesterone receptors (ER and PR) in normal breast tissue and in tumorous tissue and explains their changes. The aim of our effort was to find the publications which deal with possibilities of false positivity or negativity in a breast cancer and clarify the time period after which we can expect relevant results of the receptor levels after contraception therapy or hormonal substitution therapy and which concentration of hormones we can expect in serum.

First we listed contraception therapy and hormonal therapy. We focused on physiological concentrations of estradiol and progesterone in serum and their potential affection by contraception and hormonal substitution therapy. We found that most of contraceptives contain now such dose of ethinylestradiol to reach such concentration in the serum which are nearly physiological. In postmenopausal women the estradiol levels decreases in comparison with premenopausal women. The doses of ethinylestradiol during substitution therapy are essentially higher than during contraception therapy.

Subsequently we searched for the relationship between levels of ER and PR and their potential affection by contraception or hormonal substitution therapy. As the Czech literature does not include this questions - therefore we drew the information especially from foreign studies. In one of these studies we found out that there is a significant increase of PR level after estrogen therapy in postmenopausal women. Other study proved that the relative number of receptors ER α , ER β and PR positive cells decreased in presence of steroid hormones after 21 days of cultivation. Nevertheless, authors of this study did not deal with a question within how many days the concentration stabilizes in normal after removal of this hormones in order to avoid the false positive results after hormonal therapy. Regarding to the fact that this attempts were performed in vitro on MCF-7 cells we can not claim the reliability of these results and possible usage in practice. Furthermore we found out that there is an inverse proportion between the change of estrogen concentration and ER that could be

used for corrections of measured ER values. Tibolon increased the expression both PR A and PR B without effect on ER α and ER β in macaques breast in vivo.

2. Úvod

Předcházející diplomantka na naší katedře popsala pozdější vznik nádorů prsu v Náchodě při porovnání s Hradcem Králové (Hanáková 2009). Proto jsme si položili otázku, zda by bylo možné to vysvětlit vlivem rozdílů v používání hormonální antikoncepce u mladých pacientek. Ještě nápadnější však bylo zjištění, že u náchodských pacientek došlo k věkovému poklesu koncentrace progesteronových receptorů (PR) o 10 let později než v Hradci Králové. Proto jsme si navíc položili také otázku, zda v náchodské oblasti není používána jiná léčba a prevence klimakterických obtíží (hormonální substituce) než ve velkém městě – jako je Hradec Králové.

Náchod je v podhůří Orlických Hor – snad větší sklon k používání léčivých bylin a menší možnost kontaktu obyvatelstva s gynekologem. V první řadě jsme tedy vyhledávali v literatuře informace o vlivu hormonů na koncentraci steroidních receptorů.

Avšak neřešili jsme konkrétně problematiku náchodské nemocnice. Ta pro nás byla jenom inspirací. Snažili jsme se posoudit celkově tento druh otázek na základě široké teoretické úrovně utříděním základních poznatků.

3. Česká literatura

3.1 Hypofýzoovariální osa a vliv hormonů na prs a dělohu

3.1.1 Hormonální kontrola reprodukčního systému ženy

V období puberty stoupá pulsní sekrece hypothalamického gonadoliberinu. Gonadoliberin stimuluje sekreci adenohipofyzárních gonadotropinů – FSH a LH. FSH aktivuje v ovariu růst folikulů, z nichž zpravidla jeden se přetváří ve zrající, tzv. Graafův folikulů. Ten je v centru naplněn tekutinou obklopující zrající vajíčko. Jeho stěny vystylají granulózové a thekální buňky vytvářející steroidní hormony a také glykoproteinový hormon inhibin. Ten mechanismem zpětné vazby blokuje sekreci FSH v adenohipofýze. Thekální buňky stimulované LH vytvářejí androgenní prekurzory estrogenů, ze kterých jsou při stimulaci FSH v granulózových buňkách Graafova folikulů vytvářeny působením aromatázy estrogeny estron a především estradiol. Progesteron v této fázi vzniká v Grafově folikulů jen v malém množství. Estrogeny Graafova folikulu v této *proliferační (folikulární) fázi* podporují proliferaci děložního endometria. Estradiol stimuluje mitotickou aktivitu endometriálních buněk se zvýšenou proteosyntézou a podporuje vaskularizaci endometria (Lincová, Farghali 2007).

Estrogeny v endometriu stimuluji též produkci vlastních estrogenových receptorů (ER) a indukují syntézu receptorů progesteronových (PR). Množství PR v endometriu dosahuje maxima okolo 14. dne cyklu. V tomto období dosahuje koncentrace estradiolu v plazmě svého maxima. Působením této vysoké koncentrace estradiolu a jejím následným prudkým snížením dochází ve 14. – 15. dni cyklu ke krátkodobému strmému zvýšení koncentrace FSH a krátce nato následuje strmý krátkodobý vzestup koncentrace LH. Na tomto vzestupu a následném poklesu sekrece FSH a LH se podílejí též dva Grafovým folikulem vytvářené glykoproteinové hormony – aktivin a inhibin. Krátkodobý vzestup sekrece hypofyzárních gonadotropinů vyvolá zduření a rupturu zralého

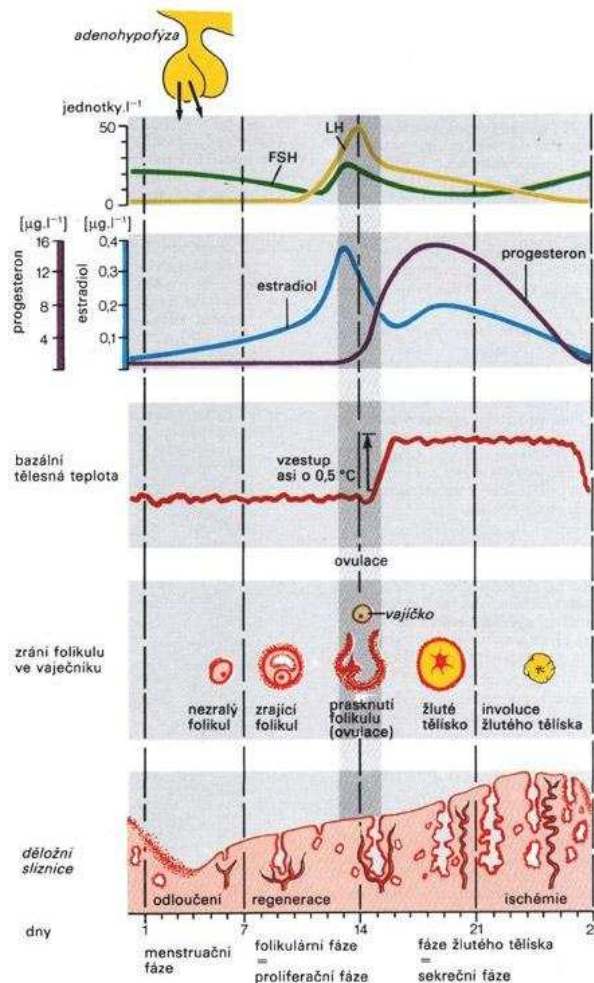
Graafova folikulu – dochází k ovulaci. Tento účinek gonadotropinů je umožněn také tím, že estrogény zvyšují množství receptorů pro FSH a LH v buňkách Graafova folikulu (Lincová, Farghali 2007).

V *luteální (sekreční) fázi* endometrium podléhá sekreční transformaci – progesteron blokuje buněčnou mitotickou aktivitu a antagonizuje účinek estrogenů především tím, že snižuje množství estrogenových receptorů v endometriu. Svého maxima dosahuje sekreční fáze okolo 21. dne.

Pokud k oplodnění vajíčka nedošlo, nastupuje v endometriu od 22. dne cyklu tzv. *fáze regresní*. Produkce progesteronu žlutým tělískem klesá, endometrium se ztenčuje a snižuje se jeho prokrvení kontrakcí spirálních artérií endometria (Lincová, Farghali 2007).

Obr. č. 1 : Hladiny hormonů při menstruačním cyklu

Zdroj : Silbernagl 1993, str. 263



3.1.2 Vliv pohlavních hormonů na prs

Prs je cílový orgán pohlavních hormonů a podléhá dlouhodobým a krátkodobým změnám. Po období novorozenecké hormonální krize dochází ke klidovému stádiu, které trvá až do počátku puberty. Poté se vlivem estrogenů začíná prs zvětšovat. Dochází k diferenciaci, růstu a pigmentaci bradavky prsu a k tvorbě vlastní prsní hmoty. Estrogeny řídí vlastní proliferaci duktální části žlázového systému. Progesteron naopak stimuluje růst epitelu lobuloalveolárního systému. Vlivem obou hormonů pak vzniká terminální duktální – lobulární jednotka. Společným účinkem estrogenů a inzulínu dochází k růstu prsu, společným působením estrogenů a prolaktinu se tvoří estrogenové receptory. Růst prsu je ukončen kolem dvacátého roku života ženy. Konečná diference buněk mléčné žlázy nastává až v období těhotenství. Prs prodělává změny také v souvislosti s kojením a v souvislosti s menstruačním cyklem. Tato novotvorba tkáně prsu končí zhruba kolem 35. roku věku života ženy. Po 35. roku věku se cyklickým změnám v prsu připojují ve větší míře i změny involuční. Prs tímto způsobem reaguje na klesající činnosti ovarií (Voltová 2007).

3.1.2.1 Změny prsu v průběhu menstruačního cyklu

Proliferační a sekreční děje v průběhu menstruačního cyklu v endometriu a v prsu jsou řízeny na odlišných principech. V první fázi cyklu proliferují téměř všechny buňky endometria a v druhé části cyklu dochází k poklesu progesteronových receptorů. V prsu je v první fázi cyklu pozitivních pouze 20% estrogenových receptorů a ve druhé fázi dochází k poklesu estrogenových receptorů na 5%. Během celého menstruačního cyklu se ale prokázalo konstantní množství 20% progesteronových receptorů. Byl tedy potvrzen předpoklad, že během menstruačního cyklu v prsu proliferuje jen malá část populace buněk (Voltová 2007).

3.2 Obecně o hormonální substituční léčbě a hormonální antikoncepci

Perorální kontraceptiva progestinová

Mechanismus účinku spočívá především v potlačení proliferace endometria, které je atrofické a nevytváří podmínky pro případnou nidaci blastocytu. Možnost nidace omezují též snížením transportu blastocytu vejcovody. Určitý význam má také zahuštění cervikálního hlenu, který je téměř neprostupný pro spermie. Přesto však neúplná blokáda ovulace u těchto kontraceptiv je příčinou jejich poněkud nižší antikoncepční účinnosti. Tyto přídatné mechanismy se podílejí též na antikoncepčním účinku kombinovaných hormonálních kontraceptiv (Lincová, Farghali 2007).

Kombinovaná hormonální kontraceptiva

Kombinovaná hormonální kontraceptiva působí vysoce spolehlivě blokádu sekrece adenohipofyzárních gonadotropinů, a tím zabraňují ovulaci. Ethinylestradiol a příslušný progestin působí na inhibici ovulace synergicky. K inhibici ovulace stačí i velmi nízké dávky ethinylestradiolu (15 µg) v kombinaci s progestinem. Za těchto podmínek se vaječníky dostávají do klidového stadia – nedochází ke zrání folikulů ani k tvorbě žlutého tělíska. Hladina FSH a LH v plazmě je při užívání těchto kontraceptiv velmi nízká, bez typického zvýšení uprostřed jednotlivých cyklů. Také koncentrace estradiolu a progesteronu je při užívání hormonální kombinované kontracepce po celou dobu cyklu nízká. Podobně působí i kontraceptiva parenterální – injekční a implantační (Lincová, Farghali 2007).

Farmaka používaná pro hormonální substituční terapii

Hormonální substituční terapie představuje terapeuticko – preventivní metodu, která je ve formě značného počtu farmaceutických přípravků

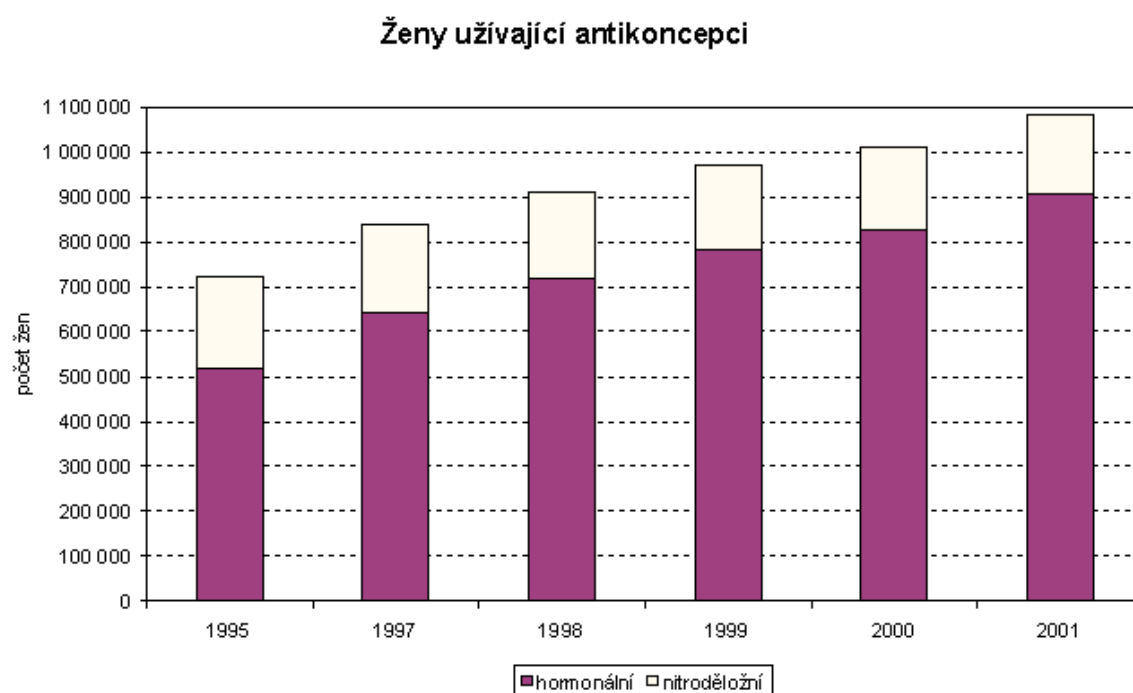
používaná k léčbě klimakterického syndromu u žen v perimenopauze a k prevenci metabolických a orgánových změn v důsledku snížené produkce endogenních estrogenů v období postmenopauzální. K této léčbě jsou používány především přirozené a polosyntetické estrogény. K zábraně nežádoucí proliferace endometria u žen bez hysterektomie obsahuje řada z těchto přípravků též progestin. Nověji je pro HST používán též modulátor estrogenových receptorů raloxifen a atypický progestin tibolon (Lincová, Farghali 2007).

3.3 Antikoncepce – detailní přehled

Antikoncepce (kontracepce) je každá metoda zabraňující početí. Je primární prevencí nechtěného otěhotnění a tedy i porodu nechtěného dítěte, což jsou stavy, které při doslovném pojmání definice zdraví podle Světové zdravotnické Organizace (WHO) lze hodnotit jako nemoc. Z grafu Českého statistického úřadu je zřejmé, že počet uživatelék hormonální antikoncepce se za období 1995 – 2001 zvýšil o 36,3 %. Respektive, pokud by se vzal za základ rok 1985, tak by se dalo hovořit o 80 % přírůstku.

Graf č.1 : Ženy užívající antikoncepci podle dat Českého statistického úřadu

Zdroj : <http://czso.cz/csu/2002edicniplan.nsf/tab/94003E95A4>



Antikoncepci lze rozdělit na reverzibilní, s jednoduchým návratem plodnosti, a ireverzibilní, která ukončuje přirozenou možnost oplodnění. Z reverzibilních metod antikoncepce je v současné době nejužívanější antikoncepce hormonální. Ovlivňuje nejen funkci hypothalamo – hypofýzo - ovariální osy, ale přímo i další hormonálně závislé procesy. Hormonální antikoncepci lze podle složení rozdělit na čistě gestagenní a kombinovanou estrogen-gestagenní. Druhá z nich - estrogen- gestagenní kontracepce je dominantní hormonální antikoncepční metodou. Účinnost antikoncepce je hodnocena takzvaným Pearl indexem, tedy počtem žen ze 100, které by otěhotněly při užívání sledované metody po dobu jednoho roku (Fait 2008).

Tabulka č.1 : Rozdělení antikoncepčních metod

Zdroj: Barták 2006

Modifikovala jsem část tabulky, sekci nitroděložní tělíska.

Skupina antikoncepčních metod			Metoda	Poznámka	
mužská antikoncepce			přerušená soulož	významná metoda	
			zábrana tvorby spermií	není prakticky použitelná	
			sterilizace (přerušení chámovodu)	plodnost se již nedá obnovit	
		kondom	významná metoda		
ženská antikoncepce	nehormonální		poševní pesar	u nás již patří historii	
			bariérové metody	užívají se, ale kromě jiných nevýhod jsou méně spolehlivé	
			nitroděložní	nitroděložní nehormonální antikoncepční metody	významná metoda
	hormonální		antikoncepce	nitroděložní tělíska hormonálně vybavená	zatím se užívá méně, ale metoda má budoucnost
			minipilulky		běžně se užívají, ale význam je omezený
			antikoncepční podkožní implantáty		zatím se užívá méně, ale metoda má budoucnost
			antikoncepční injekce		běžně se užívají, ale význam je omezený
			kombinované		antikoncepční tablety
	antikoncepční náplasti	zatím se užívá méně, ale má budoucnost			
				neplodné dny	okrajový význam

3.3.1 Gestagenní antikoncepce

Čistě gestagenní kontracepce se liší aplikační formou a použitým gestagenem. Všechny formy gestagenní kontracepce díky dávce použitého hormonu nejen ovlivňují vizkozitu cervikálního hlenu a růst endometria, ale i motilitu vejcovodu, a přestože ne zcela inhibují ovulaci, narušují folikulogenezi. Vyjma těhotenství a karcinomu prsu (přestože depotní medroxyprogesteronacetát – DMPA je v léčbě některých jeho stádií v dávce 500 mg denně užíván) nemá gestagenní kontracepce absolutní kontraindikaci podání (Fait 2008).

Relativní kontraindikace čistě gestagenní kontracepce:

- karcinom prsu (do 5 let někdy udáván jako absolutní kontraindikace)
- ischemická choroba srdeční a cévní mozková příhoda
- akutní tromboembolická choroba
- migréna s aurou vzniklá při užívání antikoncepce
- recidivující ovariální cysty
- nadváha
- akutní virová hepatitida, adenom a karcinom jater
- vysoké riziko osteoporózy
- hypolipidemie

Jako metoda první volby je čistě gestagenní antikoncepce doporučována u žen s následujícími charakteristikami:

- kontraindikace estrogenů a kombinované kontracepce obecně
 - zvýšené riziko TEN
 - hypertenze
 - srdeční vady, plicní hypertenze, riziko fibrilace síní
 - nemoci jater
 - diabetes mellitus s vaskulárními komplikacemi
 - subjektivní nesnášenlivost estrogenů
 - kouření ve věku nad 35 let
 - kojení

- zvýšené riziko karcinomu endometria
- recidivující mykotické vulvovaginitidy

I gestageny mají některé neantikoncepční indikace – poruchy menstruačního cyklu ve smyslu plus (menometroragie, polymenorea), hyperplazie endometria, endometrióza, vaskulární migréna a klimakterický syndrom. Gestagenní antikoncepce až o 80 % snižuje riziko karcinomu endometria. Gestagenní kontracepce nemá protektivní vliv na kostní hmotu jako kombinovaná hormonální kontracepce. Přípravky čistě gestagenní terapie se liší užitým progestinem i aplikační cestou (Fait 2008).

Tabulka č.2 : Čistě gestagenní antikoncepce

Zdroj : Fait 2008 s. 45

Aplikace	Gestagen	Dávka	Preparát
per os	desogestrel	0,075 mg/den	Cerazette, Azalia
	lynesterol	0,5 mg/den	Exluton*
	norethisteron	0,3 mg/den	Monogest*
intramuskulární	medroxyprogesteronacetát	150 mg/3 měsíce	Depo- Provera150
subkutánní	medroxyprogesteronacetát	104 mg/3 měsíce	Sayana
subkutánní depo	etonogestrel	1 tyčinka 68 mg/3 roky	Implanon
	levonorgestrel	6 tyčinek á 36 mg/5 let	Norplant*

* Produkty označené hvězdičkou nejsou registrovány v ČR

3.3.1.1 Depotní gestagenní antikoncepce

Depotní preparáty jsou nejlepší volbou pro ženy, u kterých velmi záleží na spolehlivosti metody. Nehrozí zde žádná chyba v pravidelnosti užívání. Užívání DMPA může být naprosto utajeno, není však vhodné pro ženy plánující těhotenství brzy po vysazení antikoncepce (návrat fertility je zde průměrně za 10 - 18 měsíců). Pro tuto indikační skupinu je významná i možnost aplikovat první dávku v prakticky libovolné fázi cyklu, i když jiné než doporučené podávání může mít za následek nejen nepravidelné krvácení, ale rovněž nízkou účinnost v prvním měsíci užívání. Depotní gestagenní kontracepce je vhodná i pro mentálně postižené, u kterých je riziko nízké míry spolupráce. Současně navozená amenorea snižuje náročnost osobní hygieny u těchto pacientek.

Implanon je v současnosti jediná dostupná extrahovatelná čistě gestagenní depotní forma antikoncepce. Uvolňovaný etonogestrel v dávce 0,04 mg tlumí pouze ovulaci a nikoli folikulogenezi, nesnižuje tedy estrogení produkci uživatelky. Zavádí se těsně pod kůži nedominantní paže uživatelky po místním znecitlivění oblasti vpichu. Je prokazatelně neměnně účinný po dobu tří let. Vyjímá se z krátké incize. Nežádoucí účinky jsou málo časté, nad 5 % akné, bolesti hlavy, zvýšení hmotnosti a bolesti prsů. Je nutno počítat i s výskytem 2,5 - 5 % alopecie, depresi, změnami libida, dysmenoreou a bolestmi břicha. Ojedinele hypertenze a lokální iritace (Fait 2008).

Aplikace Implanonu se doporučuje:

- do 5. dne menses
- při předchozím užívání CC do dne plánovaného zahájení dalšího balení
- při předchozím užívání čistě gestagenní antikoncepce současně s poslední tabletou
- v den vyjmutí předchozího implantátu nebo nitroděložního tělíska
- do 5 dnů od potratu v 1. trimestru nebo do 6 týdnů v 2. trimestru (Fait 2008)

3.3.1.2 Non-depotní gestagenní antikoncepce

Čistě gestagenní non-depotní perorální antikoncepce se užívá jednou denně kontinuálně. Při zahájení užívání od prvního dne menstruačního krvácení je účinek okamžitý. Opětný nástup fertility je bezprostřední. V současnosti jediným zástupcem těchto tak zvaných minipilulek je 0,075 mg desogestrelu (Cerazette, Azalia). Jde o čistě gestagenní perorální antikoncepci nové generace, která nahradila předchozí Exluton s 0,5 mg lynesterolu denně zejména díky vyšší účinnosti srovnatelné s CC a prodloužení možnosti odchylky v pravidelnosti užití z tří na dvanáct hodin. Desogestrel na rozdíl od lynestrerolu nejen mění konzistenci cervikálního hlenu, ale současně i inhibuje ovulaci v 97 - 99 %. Tato míra inhibice je zachována i při 12 hodinovém opomenutí užití tablety. Je hormonální antikoncepcí volby u kojících žen, ale lze jej samozřejmě užívat i mimo období kojení (Fait 2008).

3.3.2 Kombinovaná hormonální antikoncepce

Mechanismus estrogen-gestagenní antikoncepce je kombinovaný. Dominantní je inhibice ovulace zablokováním zpětné hypofýzoovariální vazby, přidává se vliv progestinu na motilitu vejcovodů, trofiku sliznice a cervikální hlen. Tento poslední antikoncepční mechanismus snižuje současně výskyt pánevního zánětu. Pearl index kombinované hormonální antikoncepce (CC) je udáván mezi 0,0 a 0,4. Spolehlivost může být ovlivněna narušením enterohepatálního oběhu, omezením střevní flóry významné pro dekonjugaci ethinylestradiolu (EE) působením antibiotik (tetracyklinů, cefalosporinů) nebo indukci enzymatických systémů jater. Cílená volba dávky EE a gestagenní složky je základem pro možnost úplného využití antikoncepčního a neantikoncepčního potenciálu CC u dané pacientky (Fait 2008).

Vyšetření potřebná k nasazení CC zahrnují:

- řádnou anamnézu
- preventivní onkogynekologickou prohlídku
- měření krevního tlaku
- u rizikových žen jaterní testy a trombofilní mutace

Absolutní kontraindikací podání CC je anamnéza hormonálně dependentních nádorů či podezření na ně (nediagnostikované krvácení z dělohy, rezistence v prsu), osobní anamnéza tromboembolické nemoci a vrozená trombofilie, akutní hepatopatie a chronická hepatopatie s poruchou funkce, neléčená hypertenze a primární plicní hypertenze.

Relativní kontraindikací jsou plánované rozsáhlé operace, vysoké riziko tromboembolie, závažná dyslipidemie, vaskulární migréna, komplikovaný diabetes mellitus, závažný prolaps mitrální chlopně a kouření více než 15 cigaret denně u ženy nad 35 let (Fait 2008).

Farmakologie

Výhradní formou hormonální kombinované antikoncepce byla donedávna perorální (COC) s aplikací jednou denně (tab. č. 3). Nejčastější režim pracuje s podáváním 21 účinných tablet a sedmidenní pauzy nebo sedmi placebových tablet. Velmi nízko dávkované preparáty (Mirelle, Minesse) a nejnovější preparát s drospirenonem (Yaz) mají 24 účinných tablet a čtyři tablety placebové. Ve dnech bez podávání hormonů dochází vlivem spádů jejich hladin k děložnímu krvácení – pseudomenstruaci.

Perorální kombinovanou antikoncepci lze rozdělovat podle konstrukce, tedy podle dávky estrogenu a progestinu v jednotlivých tabletách měsíčního balení. Pokud jsou dávky obou složek konstantní, jde o *monofázický* přípravek. Zvýšení dávky progestinu v druhé polovině cyklu je charakteristické pro *bifázický* modul, *trifázické* přípravky mění dávku dvakrát, případně současně mění dávku ethinylestradiolu (EE). V „kombifázické“ konstrukci se v polovině cyklu změní hladina EE i progestinu. Dříve užívané sekvenční preparáty, kde v první části cyklu byl podáván pouze estrogen, byly pro špatnou kontrolu cyklu opuštěny.

Ve všech dostupných CC je jako estrogenní složka použit EE. Ten postupně zcela nahradil dříve uznávaný mestranol (3-methylester

ethinylestradiolu). Zvažováno je i užití estradiolu či estetrolu. EE má významné ztráty ve sliznici střeva a játrech, a tak dosahuje biologické dostupnosti 38 - 48 % při perorálním podání, v plazmě se váže na albumin a jen 1 % cirkuluje volně (Fait 2008).

Tabulka č.3 : Přehled kombinované hormonální antikoncepce

Zdroj : Fait 2008 s. 16, * doplněno dle Fait 2006, str. 26

M - monofázická, B - bifázická, T - trifázická, C – kombifázická

Preparát	Dávka EE (µg)	Progestin	Dávka progestinu (µg)	Fazicita
Yadine	30	drospirenon	3000	M
Yasminelle	20	drospirenon	3000	M
Yaz		drospirenon	3000	M
Jeanine	30	dienogest	2000	M
Diane - 35	35	cyproteronacetát	1000	M
Minerva		cyproteronacetát	1000	M
Chloe		cyproteronacetát	1000	M
Vreya		cyproteronacetát	1000	M
Gracial	40:30	desogestrel	25:125	C
Marvelon	30	desogestrel	150	M
Regulon		desogestrel	150	M
Laurina		desogestrel	150	M
Mercilon	20	desogestrel	150	M
Novynette		desogestrel	150	M
Femoden	30	gestoden	75	M
Minulet		gestoden	75	M
Katya		gestoden	75	M
Logest	20	gestoden	75	M
Harmonet		gestoden	75	M
Lindynette 20		gestoden	75	M
Lunafem		gestoden	75	M
Sunya		gestoden	75	M
Minesse		gestoden	60	M

Mirelle	15	gestoden	60	M
Tri - Minulet	30:40:30	gestoden	50:70:100	T
Milligest		gestoden	50:70:100	T
Belara	30	chlormadinoacetát	2000	M
Gravistat 125	50	levonorgestrel	125	M
Minisiston	30	levonorgestrel	125	M
Loette	20	levonorgestrel	100	M
Trinordiol 21	30:40:30	levonorgestrel	50:75:125	T
Triquilar		levonorgestrel	50:75:125	T
Tri - Regol		levonorgestrel	50:75:125	T
Trinovum	35	norethisteron	500:750:1000	T
Cilest	35	norgestimat	250	M
Pramino		norgestimat	180:215:250	T
Microgynon*	30	levonorgestrel	150	M
Steridil 30*	30	levonorgestrel	150	M

Progestiny lze označit jako:

- reziduálně androgenní (norethisteron, lynesterol, levonorgestrel)
- slabě androgenní až s téměř nulovou reziduální androgenní aktivitou (desogestrel, gestoden, norgestimat)
- antiandrogenní (cyproteronacetát, chlormadinonacetát, dienogest, drospirenon)

Na základě chemické struktury lze progestiny dělit na deriváty 17 α -hydroxyprogesteronu (cyproteronacetát) a 19-nortestosteronu, které se dělí na estrany (norethisteron, lynesterol, dienogest) a gonany (levonorgestrel, gestoden, desogestrel, norgestimat). Gestoden, desogestrel a norgestimat jsou pro svoji minimální androgenicitu řazeny mezi tak zvané progestiny 3. generace, ale obecně se od dělení progestinů do generací ustupuje. Samostatnou skupinu tvoří derivát spironolaktanu drospirenon. Jedinečnost jednotlivých preparátů je založena právě na zvoleném progestinu (Fait 2008).

Biologická dostupnost norethisteronu (NES) je 47 - 73 %, váže se v plazmě z 61 % na albumin, 35,5 % na sexual hormones binding globulin (SHBG) a v 3,5 % je volný. Norethisteron je jako první užívaný progestin řazen do 1. generace progestinů. Zajímavý je jeho účinek anabolický, androgenní a parciálně estrogení. Lynesterol je prekurzor (prodrug) norethisteronu (Fait 2008). Svými účinky, včetně účinků nežádoucích, se shoduje s účinky norethisteronu, na který se zčásti metabolizuje (Lincová, Farghali 2007).

Levonorgestrel (LNG) má biologickou dostupnost skoro 100 %, v plazmě je v 47 % vázán na albumin, v 50 % na SHBG a 2,5 % tvoří volná frakce (Fait 2008).

Desogestrel (DSG) je prekurzor etonogestrelu s biologickou dostupností 75 %. V plazmě je vázán v 65 % na albumin a v 32 % na SHBG.

Gestoden (GSD) má 100 % biologickou dostupnost a nejvyšší gestagení aktivitu z užívaných progestinů, má rovněž antimineralkortikoidní aktivitu. Nesnižuje ethinylestradiolem indukovanou hladinu SHBG. Vazba na SHBG je 65 - 75 %, na albumin 24 - 34 %.

Norgestimat (NGM) má sice vlastní gestagení aktivitu, ale vzhledem ke krátkému biologickému poločasu je důležitá aktivita jeho metabolitů (norelgestromin, LNG, 3 -keto-NGM).

Chlormadinonacetát (CMA) se rychle vstřebává s maximální koncentrací po dvou hodinách od aplikace. V plazmě je dominantně vázán na albumin z 97 - 99 %. Je silně lipofilní a je kumulován v tělesném tuku. Biologický poločas je 36 hodin. Blokuje androgenní receptory a indukuje jejich negativní regulaci (Fait 2008).

Základem antikoncepčního účinku je podávání estrogenu ve správné dávce. Samotný estrogen by ovšem nestačil, protože působí růst děložní sliznice. Výsledkem by bylo nepravidelné krvácení z dělohy a zvýšené riziko její rakoviny. Proto je nutné podávat, stejně jako v přirozeném cyklu i, druhý

hormon, progesteron. Ten je nutný k tomu, aby zbrzdil růst sliznice dělohy a také jedině on zastaví pravidelné měsíční krvácení. Protože se v pilulce užívá kombinace 2 hormonů, jedná se o tablety kombinované. Tyto tablety se obvykle podávají 3 týdny, po nichž následuje týdenní přestávka, kdy žena nebere nic. Hladina hormonů v organismu poklesne prudce k nule, tím se napodobí pokles hormonů při zániku žlutého tělíska a žena dostane menstruaci – obvykle asi 3 dny po poslední tabletě (Barták 2006).

Původně skladba hormonů v tabletách napodobovala přirozený ženský cyklus. V první polovině jen estrogen, v druhé polovině v kombinaci s progesteronem. Tomu se říká antikoncepce dvoufázová a takto byl koncipován např. první československý přípravek Antigest, jehož výroba začala v roce 1965. Brzy se však přišlo na to, že je výhodné přidávat progesteron po celou dobu, tedy i v první polovině cyklu. Podáváme – li progesteron po celou dobu cyklu, je děložní hrdlo neprostupné pro spermie a antikoncepční účinek je tím pojištěn. Přidání progestinu umožnilo výrazně snížit dávku estrogenu, který ve vyšší dávce zatěžoval játra a přinášel i zvyšování krevní srážlivosti spojené s rizikem žilních trombóz. Původně se začínalo s dávkou 150 µg v 1 tabletě. Postupně se zjistilo, že je možno jít až na 50 µg, pak na 30 µg, na 20 µg a v poslední době dokonce na 15 µg ethinylestradiolu v 1 tabletě. Od vysokodávkových pilulek se pak upustilo a v současné době není v prodeji tableta, která by obsahovala více než 50 µg estrogenu. Těm, které měly 30 – 50 µg se začalo říkat nízkodávkové, protože se výrobci tohoto označení nechtěli vzdát. Dnes máme antikoncepci nízkodávkovou, velmi nízkodávkovou a extrémně nízkodávkovou (Barták 2006).

Tabulka č. 4 : Rozdělení antikoncepčních hormonálních tablet podle obsahu estrogenu v 1 tabletě

Zdroj : Barták 2006

Označení podle dávky estrogenu	Obsah estrogenu v 1 tabletě (µg)	Název přípravku	Poznámka
nízká dávka	37,5–50	Anteovin (50 µg), Gravistat (50 µg), Non-Ovlon (50 µg), Neo-Stediril (50 µg), Restovar (37,5 µg)	
	30–35	Yadine, Jeanine, Marvelon, Regulon, Femoden, Minulet, Belara, Microgynon, Minisiston, Cilest, Pramino (35 µg), Diane-35 (35 µg), Minerva (35 µg) Trinordiol, Triquilar, Tri-Regol, Trisiston, Trinovum, Triminulet, Gracial	U tzv. třífázových tablet (kromě preparátu Pramino a přípravku Gracial) nelze udat obsah v tabletě, protože obsah estrogenu kolísá od 30 do 40 µg, v průměru tedy něco přes 30 µg.
velmi nízká dávka	20	Mercilon, Logest, Novynette, Loette, Lindynette	
extrémně nízká dávka	15	Mirelle, Minesse	

Dvoufázový systém výrobci opouštěli pomalu. Nejprve dávali v první polovině cyklu jen trochu progesteronu, pak více a někdy koncem 70. let 20. století, opanovaly trh přípravky jednofázové, kde každá tableta obsahovala určité množství estrogenu a určité množství progesteronu s tím, že dávky byly ve všech tabletách stejné. Bylo to výhodné a jednoduché, a proto jednofázové přípravky dominují antikoncepčnímu trhu dosud (Barták 2006).

Častější nežádoucí účinky CC mají charakter diskomfortu bez dlouhodobého ohrožení zdraví ženy. Patří sem bolesti hlavy, napětí v prsou, zvětšení prsou, nervozita, podrážděnost a zvýšení hmotnosti. Za nejčastější mechanismus jejich vzniku je považována retence tekutin. Mezi vzácné komplikace jsou někdy řazeny migrény, změny libida, kožní změny, změny nálady, emoční labilita, zvracení a nesnášenlivost kontaktních čoček. Velmi

vzácnými, ale potencionálně smrtícími komplikacemi jsou TEN, arteriální komplikace ve smyslu infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody, hypertenze, tumor jater a cholestatická žloutenka. Varovnými příznaky těchto stavů jsou dyspnoe a bolest na hrudi, silná bolest hlavy, poruchy vidění, nejasné bolesti břicha a bolesti dolních končetin (Fait 2008).

Neantikoncepční přínosy kombinované hormonální antikoncepce

Indikací k podání CC je nejen její antikoncepční účinek, ale také tak zvané neantikoncepční terapeutické účinky:

- je indikována v léčbě poruch menstruačního cyklu ve smyslu plus i minus
- snižuje riziko opakování mimoděložního těhotenství
- snižuje riziko pánevních zánětů (snad změnou prostupnosti cervikálního hlenu) s RR 0,2 - 0,3 navzdory prokázané vyšší prevalenci (RR 1,5 - 3) chlamydiové infekce
- snižuje riziko tvorby ovariálních cyst (pravděpodobně potlačením folikulogeneze) s RR 0,5

Některé studie naznačují pozitivní vliv užívání COC na thyreopatie, revmatoidní artritidu a žaludeční vředy, ale klinický význam těchto izolovaných dat je diskutabilní (Fait 2008).

Kontinuální podávání

Jednou z četných výhod kombinované estrogen-gestagenní kontracepce je možnost kontroly pravidelnosti děložního krvácení. Vedle amenorey na přání je mnoho zdravotních indikací ke kontinuálnímu užívání CC:

- endometrióza
- premenstruační syndrom
- hyperandrogenní syndrom
- dysmenorea, hypermenorea, dysfunkční krvácení
- hematologické nemoci (krvácivé poruchy, anemie)

- katemeniální epilepsie a další neurologické potíže vázané na menstruační cyklus
- mentální postižení
- ochrana gonád před chemoterapií (Fait 2008).

3.3.3 Postkoitální (emergentní) antikoncepce

Postkoitální, emergentní či záchranná antikoncepce (EC), někdy také označovaná jako intercepce, je určena pro páry s velmi nízkou frekvencí styku, či spíše pro případy styku náhodného nebo při selhání jiné metody (v praxi nejčastěji pro selhání prezervativu). Neznámějším přípravkem a vzhledem k výbornému poměru přínosu a rizika preparátem volby byl po dlouhou dobu Postinor. Svým složením patří k čistě gestagenní antikoncepci, neboť obsahuje 0,75 mg LNG. Při podání do jedné hodiny od styku stačí jedna dávka, při podání s větším odstupem až do 72 hodin se doporučuje aplikace druhé tablety za 12 hodin po první s průměrnou udávanou účinností více než 85 % (do 24 hodin 95 %, 48 - 72 hodin 66 %) (Fait 2008).

Nově je tento preparát nahrazen jednorázovou aplikací 1,5 mg LNG (Escapelle), která je prokazatelně stejně účinná jako aplikace ve dvou dávkách. Mechanismus účinku spočívá v narušení ovulace, desynchronizaci endometria a porušení motility vejcovodů.

Jedinými riziky této metody jsou minimální gastrointestinální obtíže a nepravidelné krvácení (až v 50 % je ovlivněn charakter dalších menses). Přesto není vhodné ji aplikovat častěji než 4 krát měsíčně. Rozhodně má však tato metoda lepší snášenlivost než dříve doporučovaná Yuzpeho metoda – jednorázové podání 0,1 mg EE + 0,5 mg LNG do 72 hodin po styku, která má jen o něco nižší účinnost.

Další méně užívanou metodou (s 81 % účinností) je podání 10 mg mifepristonu do 120 hodin od styku, což vede k zábraně ovulace. Do pěti dnů

od nechráněného styku lze také zavést nitroděložní tělísko, které zabrání případné nidaci (Fait 2008).

3.3.4 Nitroděložní tělíska

Nitroděložní (intrauterinní) tělísko (IUD) užívá ve světě 85 - 100 miliónů žen. Je prokazatelně nejvýhodnější metodou kontracepce ve srovnání cena – spolehlivost – zdravotní bezpečnost. Podle některých studií je její efektivita obdobná tubární sterilizaci při nepochybné výhodě reverzibilitnosti.

Doporučené charakteristiky uživatelky IUD:

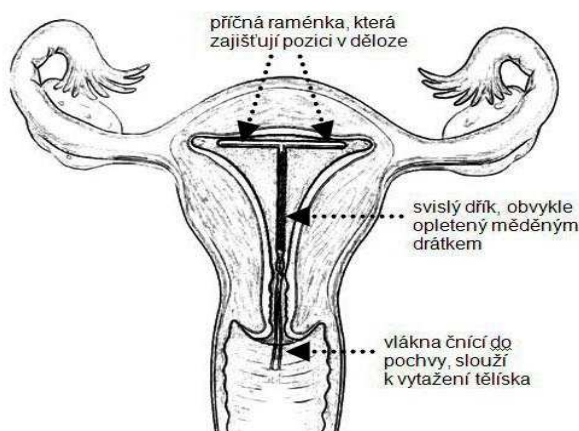
- přání reverzibilní, dlouhodobé, efektivní kontracepční metody přiměřené ceny
- selhání předchozí antikoncepční metody chybou uživatelky
- multiparita
- nepřipravenost k tubární sterilizaci
- kojící matka
- kontraindikace COC
- stav po porodu a potratu

Nitroděložní tělísko procházelo vývojem tvaru a použitého materiálu od spirály inertního plastu Dana k medikovaným IUD tvaru T s mědí. Tělo tělíska je tvořeno nejčastěji směsí ethylenu a vinylacetátu, přidaný síran barnatý umožňuje ultrazvukovou kontrolu lokalizace tělíska. Jsou doporučována pro inzerci na 3 - 10 let. K mechanismu účinku, který pravděpodobně vychází z vyvolání chronického aseptického zánětu v děložní dutině cizím tělesem, přidává spermicidní efekt použité mědi. To zvyšuje účinnost metody (Fait 2008).

Nitroděložní tělísko s sebou nese i jistá rizika, z nichž nutno uvést zvýšení rizika mimoděložního těhotenství, rizika pánevního zánětu a zvýšení krevní ztráty při menstruaci. Samotné zavedení tělíska je vzácně spojeno s rizikem perforace děložní stěny či zanesení infekce.

Obr. č. 2 : IUD Multiload Cu 375

Zdroj : Barták 2006



Přidáním LNG do IUD vzniká intrauterinní systém uvolňující LNG, *Mirena*. Dochází tím k tak významné kvalitativní změně IUD včetně mechanismu působení, že mnozí autoři nezařazují intrauterinní systém uvolňující LNG k nitroděložním tělískům, ale mezi čistě gestagenní hormonální antikoncepci. Proto i pro intrauterinní systém uvolňující LNG platí absolutní kontraindikace užití při prokázaných nebo suspektních progesteron – dependentních nádorech (např. karcinomu prsu). Za dominantní mechanismus působení je považována změna cervikálního hlenu bránící průniku spermií, atrofizace endometria a ovlivnění motility tub (Fait 2008).

3.3.5 Spermicidy, bariérová antikoncepce, přirozené antikoncepční metody a sterilizace

Detailnější informace o těchto metodách uvádí např. Fait (2008). My jsme je v této diplomové práci neuvedli, neboť neřeší otázky dané diplomové práce.

3.4 Hormonální substituční terapie

3.4.1 Fyziologie klimakteria

Trvalé vymizení cyklického menstruačního krvácení po dobu jednoho roku je označováno termínem *menopauza*. Pro období jednoho roku před a jednoho roku po nástupu menopauzy je používán termín *perimenopauza*. Období jednoho roku před nástupem perimenopauzy, kdy již může docházet k nepravidelnostem menstruačního cyklu, je nazýváno *premenopauza*. Jako *postmenopauza* je označováno období po nástupu menopauzy. Toto období žena prožívá až do konce života, tj. po dobu 20 – 30 let, případně i déle (Lincová, Farghali 2007).

Klimakterium (přechod) značí celé období přechodu ženy z reprodukční do nereprodukční fáze života. Nastupuje již v období premenopauzálním a přetrvává až do prvních let postmenopauzy. V důsledku klesající a následně zcela vymizelé produkce ovariálních estrogenů se v tomto období u části žen vyvíjejí obtíže označované jako klimakterický syndrom. Tento syndrom je z hlediska patogenetického označován také jako projev akutní fáze deficitu ovariálních estrogenů. Deficit produkce ovariálních estrogenů a progesteronu vede k výraznému zvýšení sekrece a plazmatické hladiny adenohipofyzárních gonadotropinů, především FSH. Na vzestupu hladiny FSH se podílí též vymizení sekrece ovariálního inhibinu (Lincová, Farghali 2007).

Klimakterium má dvě fáze. Fází hyperestrogenní, ke konci cyklické sekrece estrogenů se jejich množství zvyšuje a nastane značné krvácení. Poté se produkce estrogenů zastavuje a nastává fáze hypoestrogenní (Rokyta 2000).

Příčina klimakterických změn a z toho vyplývajících obtíží je multifaktoriální, ale za základní příčinu se považuje vyčerpání folikulů v ovariu a v důsledku toho nedostatek ovariálních steroidů, zejména estrogenů. Proces,

který způsobuje redukci počtu folikulů v ovariu, se nazývá atrezie a je ovlivňován různými faktory (tab. č. 5) (Fait 2006).

Tabulka č. 5 : Faktory ovlivňující věk nástupu menopauzy

Zdroj : Fait 2006, str. 13

věk menarche – čím časnější menarche, tím pozdější nástup menopauzy
doba trvání menstruačního cyklu – čím delší menstruační cyklus, tím pozdější nástup menopauzy
parita – při větším počtu narozených dětí je nástup menopauzy pozdější
kouření – u kuřáček je nástup menopauzy časnější
rasa, zeměpisná poloha a nadmořská výška
socioekonomické faktory

Za spouštěcí mechanismus menopauzy se pokládají věkem způsobené změny v mozku a multifokální změny neurotransmiterů. Ty vedou k alteraci folikulogeneze, aktivity ovariálních peptidů a gonadotropinů.

3.4.1.1 Hormonální změny

Tvorba estradiolu se snižuje o 90 % a estronu o 70 % ve srovnání s reprodukčním obdobím. Pokles celkové produkce androgenů je minimální, androgeny ovariální nahrazuje produkce z nadledvin. Zdrojem estrogenů v postmenopauze je periferní konverze androgenů produkovaných ve stromálních a hilových buňkách ovaria a aromatizace nadledvinového androstendionu. Následkem strmého poklesu tvorby estrogenů, zejména první rok po menopauze, je vzestup koncentrace folikulostimulačního hormonu (FSH). Pokles folikulární rezervy v ovariu vede nejprve ke zvýšení hladiny FSH ve folikulární fázi menstruačního cyklu, které je po několika letech následováno zvyšováním hladin luteinizačního hormonu (LH). Nižší hladina inhibinu B je nejčastějším markerem zrychlené ztráty folikulů. Kontrola hladiny FSH inhibiny se zdá být důležitější než negativní zpětná vazba estrogeny (Fait 2006).

První laboratorní známkou perimenopauzy je zvýšení FSH ještě při normální hladině LH a estradiolu snad v důsledku poklesu hladin inhibinu. S dalším snižováním počtu folikulů dochází k poklesu tvorby estradiolu a progesteronu. V důsledku toho se menstruační cyklus prodlužuje až zcela ustává. Dochází ke zvýšení plazmatické hladiny LH (3 - 7x) a FSH (4 - 10x) ve smyslu hypergonadotropního hypogonadismu. Poměr LH/FSH je menší než 1. Laboratorním kritériem klimakteria je sérová hladina FSH > 40 IU/l, 17β – estradiolu < 0,1 nmol/l a inhibinu < 72 IU/l (tab. č. 6). Před nástupem menopauzy dochází u části žen ke snížení produkce progesteronu a tím k relativnímu hyperestrismu (Fait 2006). Avšak v perimenopauze nastává absolutní hyperestrismus, kdy koncentrace estradiolu je zvýšená (Koubová 2009, Huber 2009).

Tabulka č. 6 : Sérové hladiny hormonů v reprodukčním období a po menopauze

Zdroj : Fait 2006, str. 14

	Časná folikulární fáze	Postmenopauza
FSH (IU/l)	2 - 11	30 - 170
LH (IU/l)	3 - 15	20 - 80
inhibin α (IU/l)	100 - 1000	< 72
inhibin (ng/l)	2 - 10	< 2
estradiol (pg/ml)	10 - 80	5 - 30
(pmol/l)	37 - 294	18 - 110
estron (pg/ml)	15 - 60	20 - 50
(pmol/l)	55 - 221	18 - 184
progesteron (ng/ml)	0,2 - 0,6	0,1 - 0,5
(nmol/l)	0,6 - 1,9	0,3 - 1,6
testosteron (ng/ml)	0,2 - 0,4	0,2 - 0,8
(nmol/l)	0,7 - 1,4	0,7 - 2,8
androstendion (ng/ml)	0,9 - 2,8	0,4 - 1,8
(nmol/l)	3,1 - 9,8	1,4 - 6,3

3.4.1.2 Anatomické změny

Primární anatomickou změnou je atrofie ovaria. Kůra je nahrazována fibrózní pojivovou tkání. Primární folikuly mizí, degenerují cévy ovaria. Změny jsou pravděpodobně geneticky programovány a vše ostatní je důsledkem snížení hladiny ovariálních estrogenů. Pochva ztrácí elasticitu, zkracuje se. Sliznice se ztenčuje, pH poševního prostředí se mění na neutrální až alkalické za současného vymizení laktobacilů. Atrofuje děloha, vulva, vazivo a svalstvo pánevního dna (Fait 2006).

Extragenitálně pozorujeme změnu tělesné hmotnosti, snižování elasticity pojivové tkáně, projevy osteoartropatie, osteoporózu, redistribuci podkožního tuku, zvýšení pigmentace kůže, její ochabování a šupinatění. Dochází ke zhoršování funkčních parametrů ledvin, gastrointestinálního traktu, centrálního nervového systému (Fait 2006).

3.4.1.3 Klinické příznaky

Rozsáhlá symptomatologie klimakteria se dělí na syndromy vegetativní (poruchy vazomotorické, psychické), organické (změny kožní, urogenitální, tělesné hmotnosti) a metabolické (ovlivnění lipidového spektra, aterosklerózy, osteoporózy). Vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví ženy. Jsou též označovány jako akutní symptomy nebo klimakterický syndrom. Podle studie SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) jde o dva syndromy – vazomotorický a psychosomatický. Organické (subakutní) a metabolické (chronické) změny mohou již vést k poškození zdraví. Označují se též jako estrogen-deficitní metabolický syndrom (Fait 2006).

3.4.1.3.1 Vazomotorické příznaky

Návaly horka pozoruje 70 % žen v perimenopauze, kolem 60. roku již jen 30 % žen a po 70. roku jen 9 %. Začínají pocitem horka či pálení a šíří se

z oblasti hlavy kaudálně, následuje záchvat pocení, někdy se přidávají bolesti hlavy či palpitace. Obtíže nejsou úměrné absolutní hladině estrogenů v krvi.

3.4.1.3.2 Psychické změny

Změny nálady, deprese, úzkost, vyčerpání, pocit osamělosti, podrážděnost, ztráta libida, bolesti hlavy, nespavost a ztráty energie jsou projevy klimakterického syndromu.

3.4.1.3.3 Osteoporóza

Osteoporóza je nejdůležitější dlouhodobou změnou spojenou s menopauzou. Svými důsledky ovlivňuje morbiditu a mortalitu žen vyšší věkové kategorie. Kostní tkáň je systém velmi dynamický, který je průběžně remodelován. Do 25 - 30 let převažuje novotvorba kosti, později resorpce. Po menopauze se metabolismus kosti zrychluje, zvyšuje se novotvorba, ale mnohem více se zvyšuje resorpce kosti a vzniká postmenopauzální osteoporóza.

3.4.1.3.4 Ateroskleróza

Ateroskleróza má multifaktoriální etiologii. Je podkladem ischemické choroby srdeční (IČS), ischemické choroby dolních končetin i cévních mozkových příhod. Nedostatek estrogenů v menopauze vede k proaterogenním změnám. Premenopauzální ženy mají zvýšené hladiny HDL a snížené hladiny lipoproteinů vysoké hustoty (HDL) s rizikem kardiovaskulárních chorob (Fait 2006).

3.4.1.3.5 Urogenitální změny

S poruchou ovariální funkce souvisí poruchy menstruačního cyklu. Pouze u malého počtu žen v premenopauze nastává náhlá zástava cyklického menstruačního krvácení. Obvykle se cykly zkracují v důsledku zkrácení doby trvání folikulární fáze, doba trvání luteální fáze se nemění. U té části žen, u které dochází nejprve ke snížení produkce progesteronu, vzniklý stav relativního hyperestrinismu vede k silným metroragiím.

Estrogenní receptory byly prokázány v pochvě, uretře, trigonu močového měchýře i ve svalstvu pánevního dna. Nedostatkem estrogenů způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a sliznice poševní tvoří obraz atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareunií, pruritem a chronickou vaginitidou.

3.4.1.3.6 Kůže a vazivové tkáně

Kůže obsahuje estrogenní receptory a její stav je ovlivňován hladinou těchto hormonů. Nedostatek estrogenů způsobuje rychlejší stárnutí kůže, které je charakterizováno jejím postupným ztenčováním, atrofií epidermis, zvláště v místech exponovaných světlu. Elastická a kolagenní vlákna degenerují, kůže je svraštělá, suchá, snadno zranitelná a cévy jeví známky sklerózy

3.4.1.3.7 Onemocnění centrální nervové soustavy

Deprese jsou jedním z projevů akutního klimakterického syndromu. Alzheimerova choroba je onemocněním pozdějšího věku a vyskytuje se mnohem častěji u žen než u mužů. Vznik a progresse této choroby by mohly souviset s nedostatkem estrogenů, neboť estrogeny chrání nervové buňky před toxickým účinkem β -amyloidu supresí apolipoproteinu E, potencují růst a větvení neuronů, zvyšují průtok krve mozkovým řečištěm, stimulují tvorbu synapsí a tvorbu acetylcholinu a serotoninu (Fait 2006).

3.4.2.3.8 Vliv menopauzy na mléčnou žlázu

Po menopauze přestává ovarium produkovat estradiol a progesteron. Dochází k postupné až úplné involuci mléčné žlázy v prsu (Vltová 2007).

3.4.2 Farmakoterapie menopauzálních obtíží

Klimakterické obtíže lze léčit režimovými opatřeními nebo farmakologicky. Farmakoterapii dělíme na léčbu hormonální nehormonální. Terapeutické podávání estrogenů vede k odstranění prakticky všech příznaků klimakteria. Jejich podávání je účinnou prevencí dlouhodobého estrogenního deficitu i některých dalších chorob, kde není přímá souvislost jasná.

Hormonální substituční terapie (HRT – hormone replacement therapy, MHT - menopause hormone therapy) je léčba skupinou přípravků s pohlavními hormony určených k podávání v případě nedostatku estrogenů. Pokud přípravky obsahují pouze estrogeny, označuje se tento postup jako estrogenní substituční terapie (ET, ERT – estrogen replacement therapy) (Fait 2006).

V hormonální terapii premenopauzálních žen volíme substituci gestageny, intrauterinní hormonální systém nebo nízkodávkovou monofázickou kontracepci. V perimenopauze přecházíme nejprve na gestagenně dominantní kombinovanou sekvenční terapii (EPT). Začínáme nízkodávkovanou terapií a teprve pokud není účinná, dávku zvyšujeme. Někdy se za hraniční pro podávání sekvenčních preparátů udává věk 52 let.

Později v postmenopauze přecházíme na kombinovanou kontinuální EPT. Ta je též lékem volby u postmenopauzálních žen, které dosud hormonální substituční terapii neužívaly. U žen bez dělohy preferujeme čistě estrogenní terapii. U postmenopauzálních žen, u nichž již nehrozí projevy akutního klimakterického syndromu, je místo pro léčbu selektivním modulátorem estrogenních receptorů (SERM) raloxifenem, který se užívá k léčbě a prevenci

osteoporózy. Jedinou alternativou hormonální substituční terapie se stejným účinkem na všechny příznaky estrogenního deficitu je tibolon, který byl díky svému bezpečnostnímu profilu nově zařazen do farmakologické skupiny STEARs (Fait 2006).

Jediným zástupcem této nově konstituované skupiny selektivních regulátorů tkáňové estrogenní aktivity, dříve označované jako tkáňově specifická HRT nebo gonadomimetika, je tibolon. Působí přímo na hormonální receptory a ovlivňuje aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů. Tyto procesy jsou do jisté míry selektivní. To znamená, že v každé tkáni je upřednostňována tvorba jiného metabolitu. Také účinek na enzymatické procesy je rozdílný. Inhibice sulfatázy je silná v prsu, střední v endometriu (přispívající k antiestrogennímu účinku) a nulová v kosti (umožňující silný estrogenní vliv). Hydroxymetabolity působí na cévní systém, poševní systém a kost podobně jako estrogen. Klinické studie prokazují pozitivní estrogenní vliv tibolonu na návaly horka. V preklinických studiích tibolon zvyšuje diferenciaci buněk a stimuluje apoptózu normálních buněk prsu. V doporučené dávce 2,5 mg denně tibolon potlačuje vasomotorické obtíže. Zlepšuje náladu i libido. Upravuje vaginální atrofii. Působí protektivně na kostní hmotu a to i v dávce 1,25 mg denně. Jen málo ovlivňuje endometrium a významně nezvyšuje proliferaci epitelálních buněk prsu (Farmakoterapeutické informace 2005).

3.4.2.1 Estrogenní a kombinovaná hormonální substituční terapie

Estrogeny se mohou podávat perorálně, transdermálně, perkutánně, intranazálně, subkutánně nebo lokálně (vaginálně). Terapeutická dávka je 1 – 2 - 4 mg 17 β -estradiolu nebo 0,3 - 0,625 - 1,25 mg konjugovaných estrogenů denně v perorální aplikaci. Používané dávky estradiolvalerátu jsou 1 nebo 2 mg perorálně. Jejich biologický ekvivalent odpovídá 75 % identické dávky 17 β -estradiolu. Perorálnímu dávkování odpovídá transdermální forma aplikovaná jednou nebo 2x týdně ve formě transdermálního terapeutického systému (TTS)

uvolňujícího podle přípravku 0,025 - 0,1 mg 17 β -estradiolu denně. Perkutánně aplikujeme denně v klasické dávce 1,5 mg 17 β -estradiolu ve formě gelu, při čemž množství je dáno koncentrací účinné látky. Další možností je subkutánní depotní aplikace 25 mg estradiolu zajišťující po dobu 6 měsíců kontinuální uvolňování dávky odpovídající 0,05 mg transdermální aplikace (Fait 2006).

Léčivý přípravek *Estrimax* obsahuje Estradiolum hemihydricum 2,070 mg (odpovídá estradiolum 2 mg) v 1 potahované tabletě. Sledujeme-li po podání *Estrimaxu* plazmatickou hladinu 17 β - estradiolu, ustálí se v rozsahu mezi 70 – 100 pg/ml. Poločas 17 β - estradiolu je přibližně 14 – 16 hodin (Gedeon Richter Plc. 2008).

Zatímco výše uvedené neperorální formy se snaží o dosažení co nejvyrovnanějších hladin podávané látky, intranazální sprejová aplikace pracuje na principu jednorázové stimulace estrogenních receptorů s dávkováním 0,15 - 0,3 mg denně. Dávce 2 mg 17 β -estradiolu perorálně odpovídá 0,625 mg konjugovaných ekvinních estrogenů (CEE) perorálně nebo 0,05 mg 17 β -estradiolu transdermálně. Nízkodávkovaná hormonální substituční terapie obsahuje poloviční dávky a je jedním z trendů současné klimakterické medicíny. Ultránizké dávky obsahují čtvrtinu dávky standardní.

Estrogenní substituční terapie (ET) je určena pro ženy bez dělohy. U žen s dělohou podáváme estrogen-progestagenní směsi (EPT), jejichž aplikační režimy spočívají v podávání estrogenů kontinuálně nebo cyklicky po 21 dnů se 7 denní přestávkou. Klasické a nízké dávky estrogenů mají mitogenní aktivitu pro buňky endometria, proto se u žen s dělohou musí podávat v kombinaci s progestiny. Progestiny podávané kontinuálně nebo sekvenčně 10 - 14 dní v druhé polovině cyklu přinášejí kontrolu růstu endometria, a tedy i pseudomentruačního krvácení. Použitý progestin ovlivňuje klinické i metabolické účinky preparátu (Fait 2006).

3.4.2.2 Substituce gestageny

Perimenopauza je charakterizována relativním nebo absolutním nedostatkem progesteronu. Podáváním progestinů lze dosáhnout omezení příznaků klimakterického syndromu i kontroly menstruačního cyklu. Progesteron a jeho analoga mají jistou androgenní aktivitu, ale nižší než deriváty 19-nortestosteronu. Přirozený progesteron (*Utrogestan drg.*) lze užívat v dávce 100 mg 2 - 3x denně (k regulaci menstruačního cyklu i vaginálně), dydrogesteron (*Duphaston tbl.*) 5 - 10 mg 2x denně od 17. do 26. dne cyklu respektive od 11. do 25. dne cyklu. Nejdéle používaný syntetický čistý progestin medroxyprogesteronacetát má nízkou androgenní i anabolickou aktivitu. Aplikuje se intramuskulárně 1x za 3 měsíce (*Depo - Provera inj.*) s využitím jeho antikoncepčního účinku nebo perorálně v dávce 2,5 - 10 mg (*Provera tbl.*) denně od 16. do 26. nebo od 20. do 25. dne cyklu. V dávce 5 mg 2x denně je možné k regulaci menstruačního cyklu použít rovněž norethisteron (*Norethisteron tbl.*) nebo lynesterol (*Orgametril tbl.*). Je však nutno počítat s určitým estrogením a androgenním účinkem těchto syntetických progestinů.

Žádoucího antikoncepčního účinku za současné substituce gestageny lze dosáhnout denním podáním 50 mg lynestrolu (*Exluton tbl.*), 75 mg desogestrelu (*Cerazette tbl.*) nebo aplikací podkožního depotního etonogestrelu (*Implanon*). Zatímco sekvenční podávání progestinů se využívá zejména k úpravě menstruačního cyklu, u nás málo používané kontinuální podávání progestinů má prokazatelný příznivý efekt na příznaky akutního klimakterického syndromu (Fait 2006).

3.4.2.3 Nitroděložní hormonální systém

Vynikající kontrolu proliferace endometria vykazuje nitroděložní tělísko s levonorgestrem (LNG - IUS, Mirena). Klasický antikoncepční účinek nitroděložního tělíska tvaru T je zde obohacen o uvolňování 0,02 mg levonorgestrelu denně z rezervoáru ve svislém ramínku tělíska po dobu 5 let.

Levonorgestrel zahušťuje cervikální hlen, snižuje jeho produkci, tím snižuje riziko ascendentně vzniklého pánevního zánětu a zvyšuje antikoncepční účinek.

3.4.2.4 Nízkodávkovaná hormonální antikoncepce

U perimenopauzálních žen bez kontraindikace k podání antikoncepce (kouření, obezita, hypertenze, vrozená prokoagulační porucha) je vhodné použít nízkodávkované monofázické kontracepční přípravky (tab.č.3). Ty udržují pravidelný cyklus se slabými pseudomenstruacemi, zlepšují projevy klimakterického syndromu a mají projektivní vliv na kostní hmotu (Fait 2006).

3.4.2.5 Tibolon

Tibolon je syntetické analogon steroidů dnes řazené do skupiny STEARs. V doporučené dávce 2,5 mg denně potlačuje vazomotorické obtíže a zlepšuje náladu i libido. Upravuje vaginální atrofii, ale neovlivňuje endometrium. Působí protektivně na kostní hmotu, a to i v dávce 1,25 mg denně. Redukuje proliferaci epiteliálních buněk prsu, nezvyšuje mamografickou denzitu a zmenšuje průměr cyst při fibrocystické mastopatii. Je lékem volby pro ženy s anamnézou endometriózy a nežádoucích účinků konvenční hormonální substituční terapie.

3.4.2.6 Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERMs)

Klinicky nejstarší SERM tamoxifen působí v prsní tkáni jako antagonist estrogenu, a proto se užívá v léčbě a chemoprevenci karcinomu prsu, zatímco agonistickým vlivem způsobuje hyperplazii endometria. Raloxifen (*Evista* tbl.) účinkuje na estrogenní receptory v kosti agonisticky, a je tak účinný v léčbě i prevenci osteoporózy. Nepůsobí na endometrium. Příznivě ovlivňuje lipidový profil. Může prohlubovat příznaky akutního klimakterického syndromu. Studie

MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation) prokázala, že čtyřleté podávání raloxifenu v dávce 60 mg denně snížilo o 50 % riziko vertebrálních fraktur u žen s osteoporózou. SERMs, stejně jako estrogeny, zvyšují riziko tromboembolické nemoci s maximem výskytu případů v prvních dvou letech podávání.

3.4.2.7 Testosteron a dehydroepiandrosteron

Obě látky bývají indikovány v terapii psychických a sexuálních změn v klimakteriu. Pokles koncentrace androgenů (andropauza) u žen je nekonstantní. Suplementace androgenů přináší zlepšení ženské sexuality jen u žen s nízkým indexem volného testosteronu. Je spojena s negativním ovlivněním lipidového spektra a projevy hyperandrogenismu (Fait 2006).

3.4.2.8 Fytoestrogeny

Tuto problematiku a nehormonální terapie rozvádí např. Fait 2006. My se zde jejich popisu nevěnujeme, neboť by nám nepomohl v řešení otázky vlivu hormonů na estrogenové a progesteronové receptory – dané názvem této diplomové práce.

3.5 Rizika a kontraindikace hormonální substituční terapie

Jako každý exogenně podávaný prostředek přináší sebou i hormonální substituční terapie jistá rizika a nežádoucí účinky, se kterými je nutno počítat. Při užívání hormonální substituční terapie se mohou objevit mastodynie a retence tekutin. S estrogeny spojujeme nežádoucí krvácení ze spádu hormonálních hladin, nevolnost, křeče dolních končetin a bolesti hlavy,

s gestagenní složkou deprese, napětí, nadýmání a zvýšení chuti k jídlu. Dříve uváděné relativní kontraindikace hormonální substituční terapie (hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, migréna, benigní onemocnění prsu, uterus myomatosus, endometriosis) byly opuštěny jako neodůvodněné. Zůstává pouze několik stavů, kdy je hormonální substituční terapie kontraindikována (tab. č. 7), ale i u těch je nutno si uvědomit, že po řádném zaléčení nejsou důvodem k odmítnutí substituční terapie, je - li indikována (Fait 2006).

Tabulka č. 7: Kontraindikace hormonální substituční terapie

Zdroj : Fait 2006, str. 28

neléčené estrogen-dependentní nádory (karcinom endometria, karcinom prsu, stromální sarkom endometria)
aktivní hepatopatie
akutní žilní trombóza a tromboembolie
krvácení u dělohy nejasného původu

3.5.1 Vznik karcinomu prsu vlivem hormonální terapie

Především je třeba popravit častokrát opakovanou terminologickou nepřesnost o možném karcinogenním účinku estrogenů. Tyto látky mohou vazbou na svůj receptor modifikovat průběh buněčného cyklu a způsobovat rozdílnou expresi současného genetického materiálu jako reakci na stav zevního prostředí. Z podstaty jejich působení je však zřejmé, že nemohou být příčinou změny genetické informace, a bylo by proto chybné označovat je jako kancerogeny. Mohou však ovlivňovat kinetiku nádorové populace, a to v přímé závislosti na koncentraci, typu a funkčnosti steroidních receptorů v dané tkáni (Kolařík 2003).

Karcinom prsu je nejčastější zhoubné onemocnění žen (20 % všech nádorových onemocnění u žen), hlavní příčina úmrtí žen středního věku a druhá obecně. Odhad rizika je obtížný, vyjma přítomnosti specifických genů

(BRCA 1,2). Celoživotní riziko postižení je 8 %. Riziko je přímo úměrné věku, od 1:20 000 ve 20 letech k 1:26 v 60 letech. Estrogeny za přítomnosti prolaktinu, hydrokortisonu, somatotropního hormonu a inzulínu vedou k růstu prsu arborizací duktálního systému. Estrogeny indukují tvorbu progesteronového receptoru. Progesteron stimuluje terminální dukty a tubuloalveolární sekreční struktury. Zatím jediným účinným nástrojem v boji proti karcinomu prsu je mamografický screening. Jako metoda sekundární prevence nevede samozřejmě ke snížení incidence, ale umožňuje až 30 % snížení mortality díky včasnému zachytu (Fait 2006).

Dlouhodobé užívání hormonální substituční terapie (nad 5 let) zvyšuje riziko karcinomu prsu o 10 - 30 %. Estrogeny nejsou příčinou karcinomu prsu ve smyslu onkogenu vzniklého mutací DNA, ale mohou být promotorem jeho růstu. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer uveřejnila v roce 1997 reanalýzu 51 epidemiologických studií a zjistila relativní riziko (RR) při užívání do pěti let 1,023 na rok užívání, nad 5 let pak RR 1,35. Za 5 let po vysazení hormonální substituční terapie nezávisle na době užívání bylo RR 1,0. Vliv hormonální substituční terapie se snižuje s rostoucím BMI (body mass index). Vliv přidání gestagenů je stále diskutován. Perez Polez udává RR 2,2 pro gestageny odvozené od 19-nortestosteronu a 1,0 pro deriváty progesteronu. Vyšší riziko kombinované substituční terapie oproti čistě estrogení udávají Ross (1,24 proti 1,06 po 5 letech užívání), Schailer (1,4 proti 1,2) i Persson (2,4 proti 1,3 při desetiletém užívání). Původně uvažovaný protektivní vliv gestagenů obdobný jejich úloze v ovlivnění endometria byl zcela negován. Spíše vedou ke zvýšení rizika, jak ostatně ukázaly významné rozdíly mezi EPT a ET větvemi studie Women's Health Initiative (WHI) (Fait 2006). Avšak zatím není možné to považovat za definitivní vyřešení tohoto názorového sporu – viz novější práce téhož autora v následujícím odstavci. V něm jsou popsány argumenty svědčící pro hypotézu, že progesteron je z hlediska karcinogeneze neškodný, ale jeho vysazení má za následek vznik nádoru prsu.

Nejdůležitějším rizikovým faktorem karcinomu prsu u uživatelék injekčních progestinů je věk, kdy ženy přeruší užívání injekčního progestagenu;

čím vyšší je věk, kdy dojde k přerušení, tím více karcinomů prsu je diagnostikováno. Délka používání je méně významná a zvýšení rizika vysazením postupně mizí v průběhu deseti let po ukončení užívání injekčního progestagenu tak, že do deseti let není zvýšení rizika žádné (Fait 2008).

Studie proliferace prsní tkáně ukazují rozdíl mezi nulliparami a ženami, které již rodily. U nullipar zvyšuje CC proliferaci prsní tkáně ve srovnání s neuživatelkami i se ženami, které již rodily. Není zcela jasně prokázána souvislost mezi stimulací proliferace a kancerogenezí. Závěry Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, opřené o reanalýzu 54 studií s 53 297 ženami s karcinomem prsu a 100 239 kontrolami, jsou považovány za závazné. Relativní riziko uživatelky CC je nízké s a to 1,24 (1,15 až 1,33), po vysazení klesá během 10 let na 1,16 resp. 1,07 a jeho míra závisí na věku užívání. Karcinomy prsu u uživatelky jsou méně pokročilé. Vyšší riziko vykazují ženy, které začaly užívat antikoncepci před svým 20. rokem. Ve studii Women's CARE nebyl prokázán vliv nízkodávkované antikoncepce na riziko karcinomu prsu. Existují dokonce názory, že nízkodávkovaná antikoncepce nezvyšuje riziko karcinomu prsu ani u nositelek mutací BRCA1 a BRCA2. Avšak doba užívání nízkodávkované antikoncepce ve světě je relativně krátká pro zjištění možné závislosti rozvoje karcinomu prsu a užívání CC.

Současná CC není schopna ovlivnit benigní léze prsu ani mastodynie, jak bylo uváděno pro starší preparáty. Stejně tak však absolutní většina epidemiologických studií nenachází vztah mezi užíváním CC a karcinomem prsu. Hodnoty RR se pohybují mezi 1,0 – 2,0 a nejsou statisticky významné. Nižší prevalence užívání bariérové kontracepce v kombinaci s častějším výskytem ektopie jsou teoretickým podkladem zvýšení výskytu karcinomu děložního hrdla u uživatelky CC s RR 1,2 - 3,5. Nicméně po očištění od dalších rizikových faktorů (kouření, koitarche, počet sexuálních partnerů) není toto riziko výrazné.

Pokud bychom chtěli srovnávat vliv CC na karcinomy obecně, je vhodné si uvědomit že mírné zvýšení rizika screenovatelných (vyhledatelných jednoduchými metodami) karcinomů prsu a děložního hrdla je vysoce

převýšeno snížením výskytu nádorů, pro které dosud nebyl screening nalezen – tedy nádorů endometria (RR 0,58) a především ovaria (RR 0,5) (Fait 2008).

3.6 Vliv především steroidních hormonů na koncentraci steroidních receptorů

3.6.1 Estrogeny a jejich receptory

Estrogeny jako steroidní hormony produkované ovariem uplatňují své účinky za fyziologických podmínek a při terapeutickém použití především aktivací estrogenových receptorů v cílových tkání (Lincová, Farghali 2007).

Hlavními představiteli jsou estradiol, estron, estriol (ten vzniká degradací estradiolu). Jsou ze dvou třetin vázány na bílkoviny plazmy, především na albumin, dále se vážou na SHBG. Hormony se inaktivují v játrech detoxikací nebo se metabolizují vazbou na glukuronidy a na sulfáty (Rokyta 2000).

Po dlouhou řadu let je známa struktura a funkce estrogenového receptoru, který s objevením druhého typu estrogenového receptoru byl zpětně označen jako alfa. Estrogenový receptor alfa má 2 vazebné domény AF 1 a AF 2 které působí nezávisle, ale i synergicky v závislosti na buněčné specifitě a typu přítomného promotoru, který spouští jaderný přenos hormonálního signálu. ER – β byl klonován v roce 1996 a lidský ER – β byl popsán v roce 1997. Od receptoru alfa se liší ve struktuře vazebné domény pro ligand (hormon) a N – terminální domény. Tato doména obsahuje oblast AF 1, což je místo vazby různých proteinů účastnících se transkripce – přenosu signálu. Tato oblast není hormonálně specifická. Z toho vyplývají rozdíly mezi oběma receptory ve vztahu k vazbě na ligandy (Strnad 2004).

Již delší čas je známo, že normální proliferující buňky prsu neobsahují ER – α ani ER – β . V nedávné době byla přehodnocena role hormonálních receptorů v normální tkáni prsu. Většina buněk, které zde proliferovaly,

neobsahovala ER – α ani ER – β . Tato pozorování jsou v příkrém rozporu s nálezy ER – α v buňkách nádoru prsu, které reagovaly na estradiol. Je možné předpokládat, že reakce normální tkáně prsu na estradiol je odlišná od reakce tkáně nádorové. Na základě těchto úvah by se dalo očekávat, že ženy, kde tamoxifen „uspěl“, již měly založené latentní klony nádorových buněk a tamoxifen jen oddálil jejich progresi. Co způsobí progresi nádoru prsu u postmenopauzálních žen, není však dosud přesvědčivě dokázáno (Strnad 2004).

Z hlediska typů receptorů je v současné době dominantní poznatek, že ve tkáni karcinomu prsu je daleko četněji zastoupen ER – beta (ER – β) – tvoří asi 30 – 50 % ze všech estrogenních receptorů. Role tohoto typu receptorů je pravděpodobně zásadně odlišná od klasického typu ER (alfa). Omezují především nadměrnou buněčnou proliferaci, což bylo potvrzeno v řadě experimentů. Jeden z molekulárních mechanismů tohoto působení může spočívat v ovlivnění exprese genů řízených antioxidanty. ER – β tedy pravděpodobně regulují množství volných kyslíkových radikálů a napomáhají tak ochraně buněk před oxidativním stresem. Prostřednictvím ER – β se tedy může také uskutečňovat protektivní vliv estrogenních antagonistů (např. tamoxifenu) a některých xenoestrogenů (zejména fytoestrogenů), u nichž bylo prokázáno antioxidační působení. Zmnožení ER – β u karcinomu prsu může být tedy interpretováno jako obranný mechanismus proti nadměrné proliferaci buněk, anebo naopak jako obraz podílu ER – β na rozvoji maligního onemocnění (Kolařík 2003).

U ER pozitivních nádorů, které nereagují na hormonální podněty, je předpokládán výskyt receptorů defektních nebo neschopných interakce s DNA. Ve snaze o predikci hormonální reaktivity byly hledány takové markery, jejichž přítomnost by byla vázána pouze na přítomnost funkčních ER. Žádná z dosud užívaných substancí však beze zbytku nesplňuje úlohu takového prediktoru (Kolařík 2003).

Množství ER patrně souvisí s hladinou estrogenů. Při poklesu estrogenů v krvi, např. ukončením produkce po menopauze, se množství ER v cytoplazmě zvyšuje (Koubová 2009, Valík a kol. 2001).

V buněčných kulturách, kde expozice estradiolu vedla ke snížení množství ER v mléčné žláze ovariectomizovaných myší za 24 hodin po estrogenové injekci, kleslo signifikantně procento ER(+) buněk (jak žlázových tak stromálních) a byl pozorován 2,5-násobný nárůst progesteronových receptorů (PR) v cytosolu.

V mnohých pracích byl v karcinomech prsu dokázán věkový nárůst cytosolových ER. Naopak, v případě PR, někteří autoři pozorovali věkový pokles – většinou jako pokles počtu PR(+) pacientek. Ten je vysvětlitelný poklesem koncentrace estrogenů v krvi (Hochmann 2007).

3.6.2 Progesteron a jeho receptory

Progesteron je jediný přirozený gestagen, který produkuje především žluté tělísko ovaria v luteální fázi menstruačního cyklu. Gestagenové receptory jsou proto též nazývány receptory progesteronovými. Progesteron má 21uhlíkovou steroidní strukturu a působí především aktivaci progesteronových receptorů endometria připraveného v proliferační fázi menstruačního cyklu estrogeny. Ty indukují v endometriu syntézu velkého množství progesteronových receptorů.

Progesteronové receptory se vyskytují v hojné míře v pohlavních orgánech, zejména v endometriu a myometriu, ve žlázách děložního hrdla a také v adenohipofýze a hypothalamu. V porovnání s estrogenovými receptory nejsou progesteronové receptory tak rozšířeny v ostatních tkáních a progesteron nemá tak všestranné metabolické účinky jako estrogeny. Na rozdíl od estrogenů také nejsou známy žádné syntetické látky nesteroidní struktury s afinitou k progesteronovým receptorům (Lincová, Farghali 2007).

Tvorba progesteronového proteinového receptoru je indukována estrogény, které zvyšují koncentraci progesteronového receptoru (PR) a zvyšují tak tkáňovou odpověď na účinky progesteronu. Přítomnost PR vypovídá o funkčním stavu ER a je ukazatelem stavu estrogenové signální transdukce. Nedávno byly u člověka nalezeny dvě formy PR A a B. Stejně jako u ER existuje tkáňová variabilita v zastoupení obou forem PR. Předpokládaná funkce PR-A je transkripční inhibice hormonálních receptorů (ER a PR-A) a progesteronového genu (Strnad 2001, Štrambergová 2009).

Progesteron antagonizuje účinek estrogenů. Proliferační účinek estrogenů potlačuje tak, že snižuje počet estrogenových receptorů v endometriu a brání jejich další indukci působením estrogenů (Lincová, Farghali 2007).

3.6.3 Vliv androgenů na koncentraci steroidních receptorů

Androgeny jsou u žen přítomny jako prekurzory pohlavních hormonů. V období menopauzy dochází ke změnám hladin androgenů. Před menopauzou dochází k poklesu cirkulujících androgenů. Po menopauze potom jejich hladiny kontinuálně klesají s věkem (Košťálová, Košťál 2009, Koubová 2009).

Testosteron je důležitý nejen coby prekurzor estradiolu, ale sám dokáže ovlivnit hladiny steroidních receptorů v děloze a mléčné žláze, konkrétně snižuje koncentraci estrogenových, ale především progesteronových receptorů (Edery 1989, Koubová 2009).

Zvýšené hladiny androgenů mohou mít vliv na rozvoj rakoviny prsu, dělohy i vaječníku. Pokud se zvýšené androgeny vyskytují současně se zvýšenými estrogény, tento kancerogenní účinek se dokonce násobí (Dezhong a kol. 2007, Koubová 2009).

3.6.4 Vliv oxytocinu na koncentraci steroidních receptorů

Oxytocin vyvolává kontrakci myometria gravidní dělohy v období porodu a ejakci mléka při kojení (Lincová, Farghali 2007).

1 µg podávaný nedospělým potkaním samicím po dobu pěti let signifikantně snížil koncentrace steroidních receptorů v děloze. Naopak u dospělých samic studie neprokázala žádný vliv oxytocinu na afinitu receptorů, ani na plazmatické koncentrace 17-β-estradiolu a progesteronu také nebyl prokázán vliv na specifické vázání estradiolu a progesteronu, tedy na množství receptorů (Garofalo Raymondo 1995, Koubová 2009).

4. Zahraniční literatura

4.1 Vliv norgestrelu a gestodenu

Text převzat z práce Catherino a kol. 1993.

V této studii se zkoumala proliferace MCF-7* buněk v kulturách s přítomností 19–norprogestinů norgestrelu a gestodenu a medroxyprogesteron acetátu, běžně užívaného progestinu, který není 19–nor steroid. Dále se zkoumal vliv čistého antiestrogenu ICI 164, 384 a také antiprogestinu RU486 na progestinem – stimulovaný růst. CAT testy s využitím vit ERE, pS2ERE** nebo PRE15 DNA vázajících míst ve spojení s CAT genem byly provedeny pro

* Původní buňky této linie pochází z pleurálních metastáz nemocné ženy s lobulárním karcinomem prsu. Všeobecně je považována především za výborný model pro studium receptorů steroidních hormonů u zhoubného onemocnění tohoto orgánu. MCF-7 buňky exprimují totiž estrogenové (ER), progesteronové (PR), androgenové i glukokortikoidní receptory (Lang 2004).

** pS2 je nádorový marker karcinomu prsu

zjištění intracelulární interakce jednotlivých progestinů se steroidními receptory. Plasmidy pro inzerce genů do těchto buněk obsahovaly jak sekvenci reagující na estrogen (ERE), tak sekvenci reagující na progesteron (PRE) připojené k promotoru a poté k chloramfenikol acetyltransferásovému genu (CAT). Plasmid vit ERE obsahoval ERE odvozenou z vitelogeninového genu a thymidin kinasový promotor pocházející z herpes simplex viru.

Výsledky ukázaly, že deriváty 19-nortestosteronu, norgestrelu a gestodenu stimulují proliferaci MCF – 7 buněk aktivací estrogenových receptorů. Norgestrel a gestoden byly schopny stimulovat proliferaci MCF – 7 buněk in vitro, přestože obě látky byly méně silné a méně účinné při srovnání s estradiolem. Stimulace může být blokována antiestrogenem ICI 164, 384 ale ne antiprogestinem RU 486. Ukázalo se, že tyto progestiny mohou aktivovat CAT transkripci specificky na vitelogenin estrogen odpovídajícím elementu (vit ERE) a tato interakce může být blokována ICI 164, 384. Také se ukázalo, že norgestrel a gestoden mohou zvýšit hladinu progesteronových receptorů, běžného markeru pro estrogenovým receptorem zprostředkovanou transkripci. Protože antiprogestin RU 486 není schopen zastavit progestinem stimulovaný růst potvrzuje se, že stimulace růstu není spojena přes interakci s progestinovým receptorem.

Je pozoruhodné, že 19-norprogestiny jsou schopny stimulovat růst MCF – 7 buněk v koncentracích 10^{-8} M nebo 30 ng ml^{-1} . Takové koncentrace jsou podobné koncentracím progestinů v plasmě u žen, které užívají orální antikoncepci (Catherino a kol. 1993).

4.2 Vliv estradiolu a medroxyprogesteron acetátu a jejich kombinace na koncentraci steroidních receptorů

Text byl převzat z práce Eigeliene a kol. 2006.

Cílem citované studie bylo zhodnotit změny způsobené 17- β -estradiolem a medroxyprogesteron acetátem (MPA) u postmenopauzální mléčné žlázy in vitro. 17- β -estradiol a MPA jsou hojně užívány jako hormonální terapie ženami v pre - a postmenopauze. Proto bylo v této studii využito peritumorální tkáně (nenádorové okolí), která byla získána od postmenopauzálních pacientek během operací nádorů prsu.

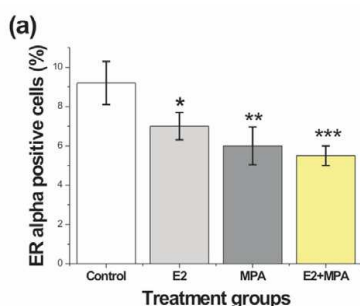
Lidská prsní tkáň byla získána od devíti pacientek ve věku 49 – 64 let, které podstoupily operaci nádorů prsu (n = 9). Histologicky tyto části tkáně obsahovaly normální epitel. Peritumorální tkáně byly vyříznuty a explantáty byly kultivovány po dobu 3 týdnů v médiu doplněném 17- β -estradiolem nebo MPA nebo 17- β -estradiolem + MPA.

Byl pozorován účinek jednotlivých typů hormonální léčby na expresi receptorů ER α , ER β a PR. Nejprve byly imunohistochemicky obarveny nekultivované vzorky tkání. Jen explantáty připravené z pozitivních nekultivovaných vzorků byly po kultivaci podrobeny novému imunohistochemickému barvení. Expresie receptorů ER α a ER β v nekultivovaných vzorcích byla u 67 % a 100 % pacientek. ER α a ER β vykazovalo mírné snížení koncentrace po 21 dnech kultivování ve srovnání s nekultivovanými vzorky a kontrolní skupinou po 21 dnech kultivace. Použití jmenovaných složek hormonální léčby bylo in vitro spojeno s regulačním snížením exprese receptorů ER α (graf č. 2) a ER β (graf č. 3). Expresie PR byla nalezena u 56 % nekultivovaných vzorků. Ve srovnání s MPA a s 17- β -estradiolem + MPA bylo pozorováno u explantátů kultivovaných s 10nM 17- β -estradiolu silné pozitivní zbarvení PR. Ve skupině s ovlivněním pomocí MPA a kombinací 17- β -estradiolu + MPA nebylo detekováno žádné nebo velmi slabé pozitivní zbarvení receptorů PR (graf č. 4).

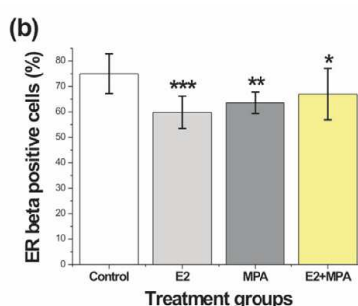
Grafy č. 2, 3, 4 : Efekt hormonálního ovlivnění na expresi receptorů steroidních hormonů

Hvezdičky zobrazují statisticky významný rozdíl mezi kontrolní skupinou a skupinou s hormonální léčbou (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$), NS není signifikantně významný rozdíl.

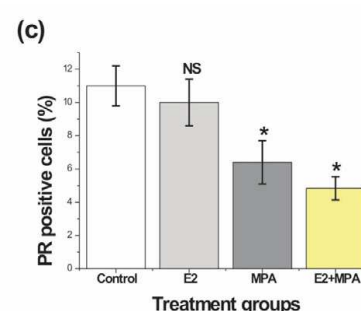
Zdroj : Eigeliene a kol. 2006



Graf č. 2



Graf č. 3



Graf č. 4

Výsledky této studie potvrzují, že relativní počet receptorů ER α , ER β a PR pozitivních buněk se v přítomnosti steroidních hormonů snížil po 21 dnech kultivace, zejména procento PR receptor pozitivních buněk ve skupině s MPA a 17- β -estradiolem + MPA. Steroidní hormony regulují expresi jejich vlastních receptorů. Během menstruačního cyklu, když se hladina 17- β -estradiolu zvyšuje, ER α receptory jsou regulovány směrem dolů, zatímco ER β jsou regulovány směrem nahoru. Tyto výsledky souhlasí se závěry této studie, tedy že u explantátů s 17- β -estradiolem je exprese receptorů ER α v epiteliálních buňkách snížena.

Mnoho studií prokázalo, že progesteron snižuje množství svých vlastních receptorů a antagonizuje účinek estrogenu pomocí inhibice syntézy ER receptorů. Výsledky této studie však prokázaly neočekávanou redukci PR 17- β -estradiolem u epiteliálních buněk explantátů. Tyto výsledky popírají studii Anderson a kol., která tvrdí, že 17- β -estradiol zvyšuje expresi PR receptorů v lidské prsní žláze.

Závěrem je nutno uvést, že prsní tkáň postmenopauzálních žen obsahuje především nediferencované epiteliální buňky, které odpovídají in vitro

na exogenní stimuly produkované 17- β -estradiolem, ale také progestiny a jejich terapeutickými kombinacemi proliferativní odpovědí a snížením počtu ER a PR pozitivních buněk (Eigeliene a kol. 2006).

4.3 Regulace hladiny estrogenových receptorů v MCF-7 buňkách progesteronovými metabolity

Text převzat z práce Pawlak 2007.

Estradiol-17- β se zřejmě podílí na vzniku karcinomu prsních buněk obsahujících estrogenové receptory. Proto je regulace hladin ER důležitá v progresi estrogen – dependentního karcinomu prsu. Progesteron je snadno metabolizován prsní tkání na dvě třídy progesteronových metabolitů, 5 α -pregnany (5 α P) a 4-pregneny (3 α HP, 20 α HP), které zřejmě interagují s estradiolem, a regulují tak hladinu membránových receptorů 5 α P. Progesteronový metabolit 5 α -pregnan-3,20-dion (5 α P) prokazuje značné mitogenní a metastatické vlastnosti, zatímco progesteronové metabolity 4-pregnen-3 α -ol-20-on (3 α HP) a 4-pregnen-20 α -ol-3-on (20 α HP) mají opačný účinek. Autoři této studie se snaží určit pozitivní efekt progesteronových metabolitů na koncentraci ER receptorů v MCF-7 buňkách.

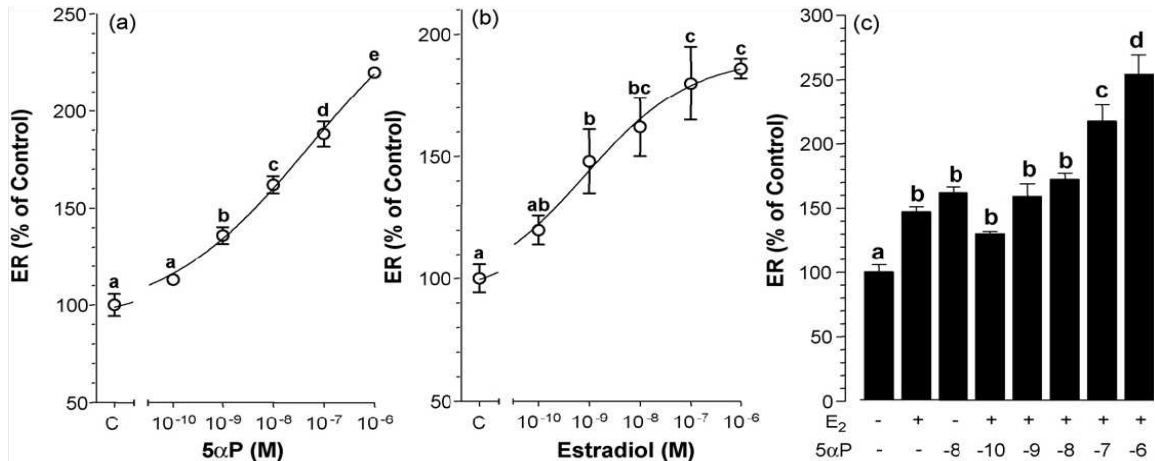
Buňky byly exponovány v časovém intervalu od 24 h do 0h (kontrola) nebo v intervalu od 10⁻¹⁰ do 10⁻⁶ M 17- β -estradiolu, 5 α P, 3 α HP, 20 α HP nebo kombinaci těchto steroidů a byly stanoveny intracelulární koncentrace ER metodou specifické vazby 17- β -estradiolu. Celkový počet ER (jaderných a cytosolových) v kontrolních vzorcích byl 2551 \pm 164 na jednu buňku.

Efekt estradiolu a 5 α P na hladinu ER

Expozice MCF-7 buněk 5 α P nebo 17- β -estradiolu (10⁻¹⁰ do 10⁻⁶ M) po dobu 24 h měla za následek signifikantní na koncentraci závislé zvýšení ER prokázané vazebnou metodou 17- β -estradiolu. Použití kombinace těchto látek

způsobila aditivní efekt. Srovnáním jednotlivých měření 5 α P vyvolává efekt při koncentraci 10⁻⁶ M a tento efekt byl zesílen přidáním 17- β -estradiolu (10⁻⁸ M).

Graf č. 5 : Efekt estradiolu a 5 α P na hladinu estrogenových receptorů v MCF-7 buňkách. Zdroj : Pawlak 2007

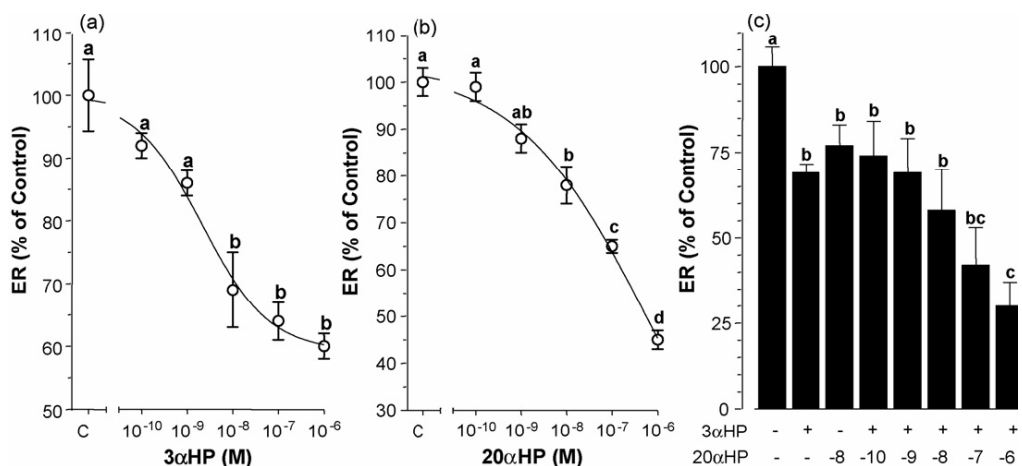


Vliv 3 α HP a 20 α HP na hladiny ER

Expozice MCF-7 buněk 3 α HP a 20 α HP (od 10⁻¹⁰ do 10⁻⁶ M) po dobu 24 h měla za následek snížení množství ER. Při současné expozici 3 α HP a 20 α HP byl pozorován aditivní efekt.

Graf č. 6 : Vliv 3 α HP a 20 α HP na hladiny ER v buňkách MCF-7

Zdroj : Pawlak 2007



Vliv 3 α HP a 20 α HP na 17- β -estradiolem a 5 α P indukované zvýšení hladiny ER

17- β -estradiolem - indukované zvýšení hladiny ER bylo potlačeno v závislosti na koncentraci 3 α HP. Současná expozice 20 α HP o koncentraci 10⁻⁷ a 10⁻⁶ celkově potlačila 17- β -estradiolem – indukovaný vzestup hladiny ER.

Ke zjištění efektu 5 α P a 3 α HP na genovou transkripci ER byly změřeny hladiny exprese ER α a ER β mRNA pomocí real-time PCR s ovlivněním pomocí jednoho nebo obou steroidů. 5 α P významně zvyšuje expresi ER α mRNA, zatímco 3 α HP významně zvyšuje expresi ER β mRNA v MCF-7 buňkách. Kromě toho se hladiny ER α zřejmě zvyšují, zatímco hladiny ER β zřejmě snižují při přeměně normální tkáně na neoplastickou a ukázalo se, že procento hladin ER α a ER β se zvyšuje se zvýšenou proliferací a rizikem rakoviny prsu v premaligních lézích. Když byly MCF-7 buňky ovlivňovány 5 α P a 3 α HP, žádný vzestup v expresi ER α a ER β mRNA nebyl pozorován.

Progesteronové metabolity 5 α P a 3 α HP mají opačný efekt na proliferaci/adhezi v MCF-7 buňkách. Tyto výsledky ukazují, že mají opačný účinek na regulaci hladiny ER. 3 α HP a 20 α HP nejen snižují hodnoty ER ale také potlačují 5 α P a estradiolem vyvolané zvýšení hladiny ER. Pokud byly obě tyto látky použity v kombinaci k ovlivnění MCF-7 buněk, byl pozorován signifikantní aditivní efekt.

Tyto výsledky dohromady s dřívějšími studiemi, které dokazují antimitogenní a adsorpční efekt 3 α HP a 20 α HP, poskytují další důkazy o potenciální protirakovinné roli endogenních progesteronových metabolitů ze třídy 4-pregnenů (Pawlak 2007).

4.4 Vliv pre- a postmenopauzálního užívání exogenních hormonů na hladiny receptorů ER a PR v normální prsní tkáni

Text byl převzat z práce Hallberg 2008.

V této randomizované studii žen, které čekaly na plastickou redukci prsu (n = 81) byl analyzován obsah ER α a PR v prsním parenchymu u premenopauzálních (n = 49) a postmenopauzálních (n = 16) žen. Premenopauzální ženy byly operovány ve folikulární nebo luteální fázi menstruačního cyklu nebo po 2 měsíční léčbě monofazickým typem orální antikoncepce (30 μ g ethinylestradiolu a 150 μ g levonorgestrelu denně). Postmenopauzální ženy byly operovány po 2 měsíční terapii kombinované (estradiol valerát 2 mg plus medroxyprogesteron acetát 10 mg denně po 14 dnů každého cyklu) nebo pouze po estrogenní terapii (2 mg estradiol valerátu denně).

Výsledky neukázaly žádný statisticky významný rozdíl v obsahu ER α mezi ženami v luteální a folikulární fázi. Prsní tkáň žen, které byly léčeny orální antikoncepcí, obsahovala nižší hladiny ER α než tkáň žen, které byly ve folikulární fázi přirozeného menstruačního cyklu. Hladiny ER α se významně nelišily u postmenopauzálních žen, které užívaly kombinovanou nebo pouze estrogenní terapii.

U premenopauzálních žen byl obsah PR číselně, ale ne signifikantně nižší v luteální fázi než ve folikulární fázi menstruačního cyklu. Ve srovnání s ženami, které byly ve folikulární fázi, ženy, které užívaly orální antikoncepci, měly signifikantně nižší hladiny PR. U postmenopauzálních žen hladiny PR byly nižší u uživatelék kombinované terapie než u těch, které užívaly pouze estrogenní terapii.

Tato studie ukázala snížení hladiny ER α a PR v prsní tkáni mezi ženami, které užívaly orální antikoncepci ve srovnání s ženami ve folikulární fázi menstruačního cyklu. ER α má tendenci regulatorního snížení během luteální fáze přirozeného cyklu. U žen v postmenopauze byla hladina PR signifikantně vyšší po léčbě estrogenem než po kombinované léčbě a nebyly nalezeny žádné signifikantně významné rozdíly v hladině ER α (Hallberg 2008).

4.5 Efekt tibolonu a běžné hormonální substituční terapie na expresi estrogenových a progesteronových receptorů v prsu

Šedesát makaků bylo bilaterálně ovariektomizováno tři měsíce před zahájením hormonální léčby. Zvířata byly rozděleny do čtyř léčebných skupin zahrnujících tibolon, konjugované ekvinní estrogény, konjugované ekvinní estrogény a medroxyprogesteron acetát a kontrolní skupinu. Po dvou letech léčby se izolovala prsní tkáň, která se zafixovala a zalila do parafínu. Poté byla provedena imunohistochemické vyšetření s monoklonálními protilátkami pro estrogenové receptory (ER alfa a ER beta) a progesteronové receptory (PRA a PRB) (Ma 2008).

Expresie ER alfa byla nápadně snižena ve skupině s konjugovanými ekvinními estrogény a medroxyprogesteron acetátem ve srovnání se skupinami s konjugovanými ekvinními estrogény a s tibolonem. Skupina s tibolonem se nelišila od skupiny kontrolní a skupiny s konjugovanými ekvinními estrogény. Nebyly nalezeny žádné významné rozdíly ve zbarvení ER beta. Tibolon zvýšil expresi jak PRA – tak PRB bez ovlivnění exprese ER alfa a ER beta v prsech makaků. Také vlivem konjugovaných koňských estrogenů se zvýšila pozitivita PRB (Ma 2008).

5. Diskuse

5.1 Porovnání hladin hormonů při antikoncepci a hormonální terapii s fyziologickým stavem

Obě následující kapitoly lze rozdělit jednak podle naměřených koncentrací a jednak podle klinického nebo funkčního stavu nebo podle terapeutických účinků nebo podle vzniku nežádoucích účinků (např. jaká dávka estradiolu dokáže způsobit krvácení). Lze uvažovat tak, že i kdyby koncentrace např. estrogenů v krvi nebyla vlivem antikoncepce nápadně zvýšená, je nutno ji

předpokládat alespoň přechodně – když jsou prokázány vedlejší účinky (především např. zvětšení prsů).

5.1.1 Porovnání s premenopauzálním stavem

Fyziologické hladiny hormonů v premenopauzálním stavu a jejich ovlivnění hormonální kontracepcí

Podle Faita (2006) je normální sérová hladina hormonu estradiolu v časně folikulární fázi 10 – 80 pg/ml. V postmenopauze tedy dochází ke snížení této hladiny asi na třetinu, ale pokud vezmeme pro srovnání luteální fázi, tak tam jsou hladiny vyšší a tedy pokles v menopauze je mnohonásobně vyšší. Léčivý přípravek *Chloe* obsahuje 0,035 mg ethinylestradiolu, jedná se tedy o nízko dávkovaný typ antikoncepce. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 71 pg/ml je dosaženo během 1,6 hodiny. Dnešní dávky ethinylestradiolu se tedy snaží nepřekročit fyziologický stav.

Sérová hladina progesteronu je 0,2 – 0,6 ng/ml v časně folikulární fázi. V kombinované orální antikoncepci *Katya* při kombinaci ethinylestradiolu a gestodenu orálně podaný gestoden je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny 4 ng/ml je dosaženo asi za 1 hod po požití jednotlivé dávky. Vidíme, že dávky podaných progestinů jsou vyšší než fyziologické. Do rozporu s tím je nutno postavit údaj Lincové a Farghalího, že navzdory antikoncepčnímu podávání hormonů je jejich koncentrace nízká. Přitom gestoden má nejvyšší gestagenní aktivitu používaných gestagenů (Fait 2008). Navíc, v případě např. depotní gestagenní antikoncepce, chybí proměnlivost koncentrace progestinu – na rozdíl od přirozeného ovariálního cyklu.

5.1.2 Porovnání s postmenopauzálním stavem

Fyziologické hladiny hormonů v postmenopauzálním stavu

Podle Faita (2006) je laboratorním kritériem klimakteria sérová hladina 17β – estradiolu $< 0,1$ nmol/l. Před nástupem menopauzy dochází u části žen ke snížení produkce progesteronu a tím k relativnímu hyperestrismu. Tvorba estradiolu se snižuje o 90 % a estronu o 70 % ve srovnání s reprodukčním obdobím. To znamená pokles pouze desetinásobný, což je kompenzováno desetinásobným vzestupem cytosolové koncentrace ER podle Hochmanna (2007) a jiných autorů. Zdá se, že zde alespoň v náznaku funguje nepřímá úměrnost mezi změnou koncentrace estrogenů a ER, což by mohlo být využíváno pro korigování naměřených hodnot ER v případě, že interval mezi vysazením hormonální terapie a vyšetřením receptorů nebyl dostatečně dlouhý.

Podle Hubera (2009) a bakalářské práce Koubové (2009) však v perimenopauze nastává také absolutní hyperestrismus, kdy koncentrace estradiolu je zvýšená a zřejmě proto Pujol a spol. (1998) měřili krevní koncentrace estradiolu před excizí nádoru s vyšetřením receptorů.

Rokyta (2000) ve své publikaci zmiňuje, že klimakterium má dvě fáze. Fází hyperestrogenní, ve které se ke konci cyklické sekrece estrogenů jejich množství zvyšuje a nastane značné krvácení. Poté se produkce estrogenu zastavuje a nastává fáze hypoestrogenní. Z nebezpečí vzniku krvácení vyplývá, že ani při antikoncepci ani při hormonální terapii nelze estrogeny podávat v abnormálně vysokých dávkách, které by snižovaly ER abnormálně a že tedy nepředpokládáme např. desetinásobné snížení ER pod hodnoty mladého věku.

Hladiny hormonů při terapii hormonální substituční léčbou

Zde nehovoříme o hormonální substituční léčbě pomocí antikoncepčních pilulek, kde jsou dávky estradiolu nižší, než při klasické substituční hormonální terapii.

Podle Faita (2006) je terapeutická dávka je 1 – 2 - 4 mg 17β -estradiolu nebo 0,3 - 0,625 - 1,25 mg konjugovaných estrogenů denně v perorální aplikaci. Používané dávky estradiol valerátu jsou 1 nebo 2 mg perorálně. Jejich

biologický ekvivalent odpovídá 75 % identické dávky 17 β -estradiolu. Dávce 2 mg 17 β -estradiolu perorálně odpovídá 0,625 mg konjugovaných ekvinních estrogenů (CEE) perorálně nebo 0,05 mg 17 β -estradiolu transdermálně. Nízkodávkovaná hormonální substituční terapie obsahuje poloviční dávky a je jedním z trendů současné klimakterické medicíny. Ultránízké dávky obsahují čtvrtinu dávky standardní. Klasické a nízké dávky estrogenů mají mitogenní aktivitu pro buňky endometria, proto se u žen s dělohou musí podávat v kombinaci s progestiny.

Sledujeme-li po podání *Estrimaxu* plazmatickou hladinu 17 β - estradiolu, ustálí se v rozsahu mezi 70 – 100 pg/ml. To znamená, že pokud se podíváme na hodnoty podle Faita (2006), kdy sérová hladina estradiolu u postmenopauzálních pacientek byla 5 – 30 pg/ml, dochází k asi trojnásobnému zvýšení hladiny tohoto hormonu. Ve srovnání s dávkami 17 β - estradiolu v indikaci perorální antikoncepce se užívají dávky podstatně nižší než je tomu u hormonální substituční terapie. Podle Bartáka nízkodávkovaná antikoncepce (maximální dávka, která se u antikoncepce používá) obsahuje dávky 0,0375 – 0,05 mg estrogenu v 1 tabletě. Při hormonální substituční terapii se v případě *estrimaxu* užívá 2 mg estrogenu denně, dávky jsou tedy např. 20 krát vyšší. U vysoko dávkované antikoncepce je tento rozdíl menší.

Přirozený progesteron (*Utrogestan* drg.) lze užívat v dávce 100 mg 2 - 3xdenně (k regulaci menstruačního cyklu i vaginálně), dydrogesteron (*Duphaston* tbl.) 5 - 10 mg 2xdenně od 17. do 26. dne cyklu respektive od 11. do 25. dne cyklu. Nejdéle používaný syntetický čistý progestin medroxyprogesteronacetát má nízkou androgenní i anabolickou aktivitu. Aplikuje se intramuskulárně 1x za 3 měsíce (*Depo - Provera* inj.) s využitím jeho antikoncepčního účinku nebo perorálně v dávce 2,5 - 10 mg (*Provera* tbl.) denně od 16. do 26. nebo od 20. do 25. dne cyklu. V dávce 5 mg 2xdenně je možné k regulaci menstruačního cyklu použít rovněž norethisteron (*Norethisteron* tbl.) nebo lynesterol (*Orgametril* tbl.).

Utrogestan má průměrnou hodnotu plazmatické koncentrace progesteronu 0,13 ng/ml, ta se po jednorázovém perorálním podání 2 tobolek

zvýšila na 4,25 ng/ml po 1 hodině, 11,75 ng/ml po 2 hodinách, poté byl zaznamenán pozvolný pokles na 8,37 ng/ml po 4 hodinách, 2 ng/ml po 6 hodinách a 1,64 ng/ml po 8 hodinách. Pro srovnání s fyziologickým stavem 0,1 – 0,5 ng/ml dochází ke zvýšení sérové hladiny tohoto hormonu po dvou hodinách asi na 20x vyšší hladinu.

Pokud bychom podle výše uvedených informací srovnali dávky gestagenu norethistronu, které se používají v antikoncepci a hormonální substituční léčbě, zjistíme, že v případě gestagenní antikoncepce se užívá podle Faita dávka 0,3 mg denně a v dávce 10 mg podle SPC léčivého přípravku Norethisteron Zentiva denně, pokud se jedná o hormonální substituční léčbu. Norethisteron je podáván i v kombinaci s ethinylestradiolem v nižší dávce a to 0,5 mg denně. Dávka ethinylestradiolu je ale stále dost vysoká, pokud budeme uvažovat, že v nejsilnější antikoncepci např. Gravistatu je jeho dávka 0,05 mg denně.

Další možností je podle Faita (2006) subkutánní depotní aplikace 25 mg estradiolu zajišťující po dobu 6 měsíců kontinuální uvolňování dávky odpovídající 0,05 mg transdermální aplikace. Depotní Implanon se používá nejen v antikoncepci, ale i v substituční terapii.

5.2 Hormonální antikoncepce a substituční léčba a měření nebo odhad jejího vlivu na koncentraci steroidních receptorů

Je třeba rozlišovat vliv akutní (probíhá změna koncentrace receptorů jen uvnitř buněk) a vliv chronický, kdy se mění histologická struktura tkáně a přítomnost (procentuální) např. buněk tubulů, čímž se mění i receptorová koncentrace. Změna množství receptorů v jedné buňce by se dala přiřadit k vlivu akutnímu, kdežto změna počtu receptorově pozitivních buněk bez nápadné změny histologické struktury by byla akutní až subakutní.

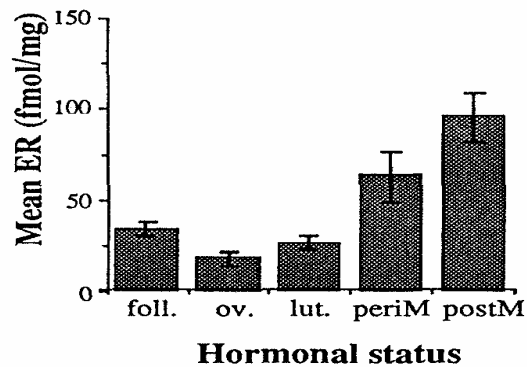
Fyziologické hladiny receptorů ER a PR

Během menstruačního cyklu, když se hladina 17- β -estradiolu zvyšuje, tvorba ER α receptorů je regulována směrem dolů, zatímco ER β jsou regulovány směrem nahoru (Eigeliene a kol. 2006). Voltová (2007) ve své práci zmiňuje, že v prsu je v první fázi cyklu pozitivních pouze 20% buněk pozitivních na ER a ve druhé fázi dochází k poklesu ER pozitivních buněk na 5%. Během celého menstruačního cyklu je podle její práce konstantní množství 20% buněk pozitivních na PR. Toto tvrzení je založeno na počítání imunohistochemicky nabarvených buněk. Citování literatury v její absolventské práci bylo sice nepřesné, ale věříme, že tato čísla opsala bezchybně. Nezabývala se však koncentrací receptorů uvnitř pozitivní buňky. Na tuto koncentraci lze usuzovat naopak vyšetřením cytosolu.

Hallberg a kol. (2008) poukázal především na fyziologické hladiny ER a PR receptorů v průběhu cyklu. V luteální fázi (3,8 fmol/mg) dochází u premenopauzálních žen pouze k nevýraznému poklesu koncentrace ER α oproti fázi folikulární (5,6 fmol/mg). Signifikantní vzestup koncentrace byl pozorován u PR ve folikulární fázi to bylo 38,5 fmol/mg oproti luteální 15,3 fmol/mg. Spojíme – li informace od Voltové s těmi od Hallberga, vychází, že jak ER tak PR v průběhu cyklu klesají, ale ne např. o 10 krát. Zdá se tedy, že zde neplatí nepřímá úměrnost mezi koncentrací estradiolu a ER. Avšak jiný je tento vliv v případě karcinomu. Tam Pujol a spol. (1998) prokazoval v průběhu ovariálního cyklu dokonce opačné změny ER než PR.

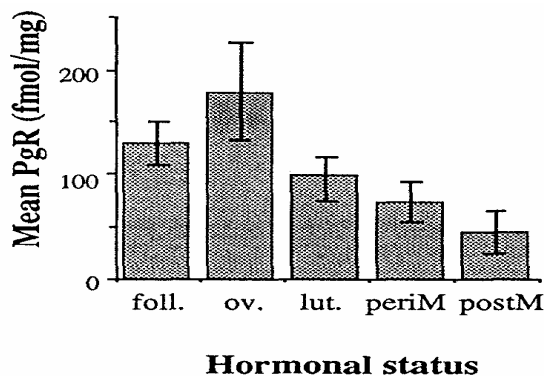
Graf č. 7 : Změny estrogenních receptorů v karcinomu prsu v závislosti na hormonálním stavu

Zdroj : Pujol a kol. 1998



Graf č. 8 : Změny progesteronových receptorů v karcinomu prsu v závislosti na hormonálním stavu

Zdroj : Pujol a kol. 1998



Vysvětlivky ke grafům:

Mean PgR – průměr PR

Hormonal status – hormonální stav

foll. – folikulární fáze

ov. – ovulace

lut. – luteální fáze

periM – perimenopauza

postM – postmenopauza

5.2.1 Gestagenová antikoncepce

Pro tuto problematiku jsou podstatné například práce Catherino a kol. (1993) a Pawlaka (2007). Catherino a kol. ve své studii zkoumají vliv přítomnosti 19-norprogestinů norgesterolu a gestodenu a medroxyprogesteronacetát na proliferaci MCF-7 buněk v kulturách. Tedy dávají nám představu o ovlivnění nádorových buněk progestiny. Norgestrel a gestoden mohou zvýšit hladinu progesteronových receptorů, běžného markeru pro estrogenovým receptorem zprostředkovanou transkripci. Protože antiprogestin RU 486 není schopen zastavit progestinem stimulovaný růst potvrzuje se, že stimulace růstu není spojena přes interakci s progestinovým receptorem. Podle Catherina a kol. (1993), jsou 19-norprogestiny schopny stimulovat růst MCF – 7 buněk v koncentracích 10^{-8} M nebo 30 ng ml^{-1} . Takové koncentrace jsou podobné koncentracím progestinů v plasmě u žen, které užívají orální antikoncepci.

Pawlak (2007) zjistil, že expozice MCF-7 buněk 5 α P nebo 17- β -estradiolu (10^{-10} do 10^{-6} M) po dobu 24 h měla za následek signifikantní na koncentraci závislé zvýšení ER. Expozice MCF-7 buněk 3 α HP a 20 α HP (od 10^{-10} do 10^{-6} M) po dobu 24 h měla za následek snížení množství ER. Catherino a kol. (1993) uvádí, že norgestrel a gestoden zvyšují PR.

U depotní gestagení antikoncepce užívání DMPA není podle Faita (2008) vhodné pro ženy, které plánují těhotenství brzy po vysazení antikoncepce. Návrat fertility je zde průměrně za 10 – 18 měsíců, tedy i hladiny receptorů by mohly být dlouho abnormální i po vysazení.

Podle Faita (2008) je po postkoitální antikoncepci až v 50 % ovlivněn charakter dalších menses. Domníváme se, že by mohly být tedy ovlivněny i hladiny receptorů.

5.2.2 Kombinovaná antikoncepce a její případné využití hormonální terapii

V práci Eigeliene a kol. (2006) bylo cílem zhodnotit změny způsobené 17- β -estradiolem a medroxyprogesteron acetátu (MPA) u postmenopauzální mléčné žlázy in vitro. Ovlivněním buněk touto kombinací došlo ke snížení PR a mírnému snížení koncentrace ER α . Nediferencované epiteliální buňky odpovídají na exogenní stimuly produkované 17- β -estradiolem, ale také progestiny a jejich terapeutickými kombinacemi proliferativní odpovědí a snížením počtu ER a PR pozitivních buněk.

Hallberg (2008) se ve své práci zabývá kombinací 30 μ g ethinylestradiolu a 150 μ g levonorgestrelu denně. Prsní žlázová tkáň žen, které byly léčeny touto kombinací orální antikoncepce, obsahovala nižší hladiny ER α (2,3 fmol/mg) než tkáň žen, které byly ve folikulární fázi přirozeného menstruačního cyklu (5,6 fmol/mg). U premenopauzálních žen byl obsah PR číselně nižší v luteální fázi než ve folikulární fázi menstruačního cyklu, ale ne signifikantně. Ve srovnání s ženami, které byly ve folikulární fázi, ženy, které užívaly orální antikoncepci, měly signifikantně nižší hladiny PR. Podobně se tato práce zabývala také kombinací estradiol valerátu 2 mg plus medroxyprogesteron acetátu 10 mg denně po dobu 14 dnů každého cyklu. Hladiny ER α se významně nelišily u postmenopauzálních žen, které užívaly tuto kombinovanou terapii. U postmenopauzálních žen byly hladiny PR nižší (14,4 fmol/mg) u uživatelék kombinované terapie než u těch, které užívaly pouze estrogení terapii (57,6 fmol/mg).

5.2.3 Klasická hormonální terapie pro postmenopauzu

Jednou z příčin arteficiálního poklesu ER v karcinomech prsu by mohla být substituční terapie menopauzálních obtíží. Dávky hormonů jsou zde podstatně vyšší než u antikoncepce – a tedy se zde musíme nejvíce obávat artefaktů vyšetření ER a PR. I kdyby bylo podávání těchto estrogenů snižujících

koncentraci ER zastaveno již před provedení biopsie, je nutno vzít v úvahu možnost, že se koncentrace ER v době biopsie ještě stihne vrátit k normálnímu postmenopauzálnímu stavu.

V této souvislosti je zajímavé, že jako hlavní determinanta nárůstu koncentrace ER byl zjištěn věk pacientek nikoliv menopauzální stav (Clark a kol. 1984). Pro věkovou korekci ER by tedy bylo nutno zjistit, za jak dlouho po nástupu menopauzy dojde ke skokovému nárůstu ER. Ale totéž se týká otázky, za jak dlouho po ukončení estrogenové substituční terapie dojde k návratu ER k vysokým postmenopauzálním hodnotám.

Vliv hormonální substituční léčby, která byla zastoupena pouze estrogenem (2 mg estradiol valerátu denně), na normální prsní tkáň u žen zmínil ve své práci Hallberg a kol. (2008). Podle této práce dochází u žen v postmenopauze k významnému zvýšení hladiny PR po léčbě estrogenem (koncentrace PR 57,6 fmol/mg) narozdíl od kombinované léčby (koncentrace 14,4 fmol/mg). V této studii nebyly nalezeny žádné významné rozdíly v hladině ER α oproti fyziologickému stavu.

Kombinací estradiolu s progestinem s ovlivněním fyziologických hladin receptorů ER a PR se zabývá studie Eigeliene a kol. (2006). Tato studie prokázala, že relativní počet ER α , ER β a PR pozitivních buněk se v přítomnosti steroidních hormonů sníží po 21 dnech kultivace, zejména procento PR pozitivních buněk ve skupině s MPA a 17- β -estradiolem + MPA. Steroidní hormony regulují expresi jejich vlastních receptorů. Každý odklad operace by ale mohl pacientce ublížit, takže bychom spíše navrhovali vynásobit výsledek vyšetření ER např. 2 krát (nebo jiným korekčním faktorem) – hlavní by bylo za jak dlouho po vysazení těchto léků by se koncentrace receptorů vrátila k normě. Protože ale tyto pokusy byly provedeny in vitro, nemůžeme určit jaká je spolehlivost těchto výsledků a nakolik by se tedy těchto výsledků dalo využít v praxi.

Eigeliene a kol. (2006) uvádí, že ER bylo potlačeno jak estradiolem tak vlivem MPA. MPA tedy potlačoval tvorbu PR. Tato studie prokázala, že estradiol neočekávaně redukoval množství PR.

Z hlediska jiných než ženských hormonů podle Ederého (1989) testosteron sám dokáže ovlivnit hladiny steroidních receptorů v mléčné žláze, konkrétně snižuje koncentraci estrogenových, ale především progesteronových receptorů. Pokud tedy karcinom prsu dostane žena léčená mužskými pohlavními hormony pro menopauzální psychické komplikace (Fait 2006), je zde nebezpečí falešné negativity ER a PR.

5.2.4 Tibolon

Vliv jednotlivých hormonů na ER a PR byl detailně rozepsán v předchozí podkapitole o vlivu kombinované hormonální antikoncepce na tyto receptory. Zvláštním případem hormonální terapie je tibolon.

Podle Ma a kol. (2008) tibolon zvýšil expresi jak PRA – tak PRB bez ovlivnění exprese ER alfa a ER beta v prsech makaků. Také vlivem konjugovaných koňských estrogenů se zvýšila pozitivita PRB.

Podle Farmakoterapeutických informací (2005) tibolon působí přímo na hormonální receptory a ovlivňuje aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů. Tyto procesy jsou do jisté míry selektivní. To znamená, že v každé tkáni je upřednostňována tvorba jiného metabolitu. Také účinek na enzymatické procesy je rozdílný. Inhibice sulfatázy je silná v prsu, střední v endometriu (přispívající k antiestrogennímu účinku) a nulová v kosti (umožňující silný estrogenní vliv). Takový lék má velkou perspektivu a nejsme proti jeho užívání, ale jeho vliv na receptory musí být korigován. Např. výsledek vyšetření nádoru na PR by měl být vydělen dvěma.

6. Závěr

V české literatuře není dostatečně zohledněno nebezpečí falešné negativity nebo positivity vyšetření karcinomu prsu na ER a PR. Důkazy z problematiky vlivu ovariálního cyklu a menopauzy na ER a PR čeští autoři vnímají, ale do praxe je nepromítli. Doporučovali bychom, aby laboratoř vyšetřující receptory byla informována o předchozí hormonální léčbě a jejím ukončení. Na základě toho by navrhla korekci svých vlastních výsledků ER a PR. V této diplomové práci jsme nashromáždili argumenty z literatury, které tuto problematiku řeší.

Především jde o porovnání dávkových a koncentračních charakteristik, svědčících pro arteficiální vliv hormonální terapie na koncentraci ER a PR. Důkazem pro účinnost těchto dávek jsou jejich terapeutické účinky. Vznik nežádoucích účinků je důkazem, že tyto dávky nejsou zanedbatelné a že tedy lze očekávat i vliv na koncentraci ER a PR se vznikem falešných výsledků. Jsou práce, které naměřily pozměněné hodnoty ER a PR buď v experimentu nebo přímo na pacientkách. Ze zahraniční literatury jsme tuto skupinu obohatili nejen o vliv přirozených hormonů, ale i o vliv jejich analogů.

Zjistili jsme, že alespoň v náznaku funguje nepřímá úměrnost mezi změnou koncentrace estrogenů a ER což by mohlo být využíváno pro korigování naměřených hodnot ER. U žen v postmenopauze dochází k signifikantnímu zvýšení hladiny PR po léčbě estrogenem. Norgestrel a gestoden mohou zvýšit hladinu progesteronových receptorů. Pokud karcinom prsu dostane žena léčená mužskými pohlavními hormony pro menopauzální psychické komplikace, je zde nebezpečí falešné negativity ER a PR. Tibolon zvyšuje expresi PR bez ovlivnění ER v prsech makaků.

7. Seznam zkratek

CAT	Gen kódující chloramfenikol acetyltransferázu (Chloramphenicol acetyltransferase gene)
CEE	Konjugované ekvinní estrogeny
CMA	Chlormadinonacetát
CMP	Cévní mozková příhoda
CPA	Cyproteronacetát
COC	Perorální hormonální kombinovaná antikoncepce
CC	Kombinovaná hormonální kontracepce
DMPA	Depotní medroxyprogesteronacetát
DNG	Dienogest
DRSP	Drospirenon
DSG	Desogestrel
EC	Emergentní antikoncepce
EE	Ethinylestradiol
EPT	Estrogen–gestagenní (progestagenní) substituční terapie
ET, ERT	Estrogenní substituční terapie
ER	Estrogenový receptor
ERE	Estrogen odpovídající sekvence
FSH	Folikulostimulační hormon
GSD	Gestoden
HDL	Lipoproteiny vysoké hustoty
HT, HRT	Hormonální substituční terapie
ISCH	Ischemická choroba srdeční
IUD	Nitroděložní tělísko
LH	Luteinizační hormon
LNG	Levonorgestrel
MPA	Medroxyprogesteronacetát
NES	Norethisteron
NGM	Norgestimat
PR	Progesteronový receptor
PRE	Progesteron odpovídající sekvence

RR	Relativní riziko
SERMs	Selektivní modulátory estrogenních receptorů
SHGB	Sexual hormones binding globulin
SSRI	Selektivní inhibitory vychytávání serotoninu
STEARs	Selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity (Selective tissue estrogen aktivity regulators)
TEN	Tromboembolická nemoc
TTS	Transdermální terapeutický systém
WHI	Women's Health Initiation
20 α HP	4-pregnen-20 α -ol-3-on
3 α HP	pregnen-3 α -ol-20-on
5 α P	5 α -pregnan-3,20-dion

8. Seznam literatury a zdroje

BARTÁK A : Anti-koncepce. *Grada*, 2006, vydání 1, dostupné z https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_27522.html, v roce 2010

BEST B : Mechanisms of aging. Dostupné z <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>, v roce 2010

CATHERINO WH, JENG MH, JORDAN VC : Norgestrel and gestodene stimulate breast cancer cell growth through an oestrogen receptor mediated mechanism. *Br. J. Cancer*, 1993, roč. 67(5), s. 945 – 952

CLARK GM, OSBORNE CK, MCGUIRE WL: Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in human breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1984, roč. 2(10), s. 1102 - 9

ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD : zveřejněno dne 16.12. 2002 dostupné z <http://czso.cz/csu/2002edicniplan.nsf/tab/94003E95A4>, v roce 2010

EDERY M, MILLS KT : Effects of testosterone on morphology and on progestin and estrogen receptor levels in the mouse uterus and mammary gland. *Biol Neonate*, 1989; roč. 56(6), s. 324 - 31

EIGELIENE N, HARKONEN P, ERKKOLA R : Effects of estradiol and medroxyprogesterone acetate on morphology, proliferation and apoptosis of human breast tissue in organ cultures. *BMC Cancer*, 2006, roč. 6, s. 246

FAIT T : Antikoncepce průvodce ošetřujícího lékaře. *Maxdorf*, 2008, s. 8 – 77

FAIT T : Klimakterická medicína. *Maxdorf*, 2006, s. 11 – 78

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE : Léčba akutního klimakterického syndromu, 2005, roč. 9, dostupné z http://www.zdravcentra.sk/cps/rde/xchg/zcsk/xsl/81_8446.html, v roce 2010

GAROFALO EG, RAYMONDO SG : Effect of oxytocin on estrogen and progesterone receptors in the rat uterus. *Veterinary research*, 1995, roč. 26(4), s. 284 – 291

HALLBERG G, PERSSON I, NAESSEN T, MAGNUSSON C : Effects of pre- and postmenopausal use of exogenous hormones on receptor content in normal human breast tissue: a randomized study. *Gynecol Endocrinol*, 2008, roč. 24(8), s. 475 – 80

HANÁKOVÁ T : Vliv věku a jiných faktorů na cytosolovou koncentraci steroidních receptorů u karcinomu prsu. Diplomová práce – školitel Hochmann J., Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové 2009

HOCHMANN J : Ratio of concentrations of estrogen receptors to progesterone receptors (ER/PR) in the cytosol of breast cancers (stratification by forming of groups differing in PR). *Neoplasma*, 2007, roč. 54(4), s. 290 - 6

HUBER JC : Hormonální poruchy ve stáří – genitální a extragenitální důsledky, dostupné z http://www.adc-sanatorium.cz/hrt_02.html, v roce 2009

KOLARÍK D : Hormonální substituční terapie a karcinom prsu. *Praktická gynekologie*, 2003, s. 27 dostupné z <http://www.praktickagynekologie.cz/>, v roce 2010

KOŠŤÁLOVÁ M, KOŠŤÁL M : Menopauza a stárnutí kůže. Časopis ženských lékařů GYNEKOLOG, dostupné z <http://www.gyne.cz/clanky/2007/307cl1.htm>, v roce 2009

KOUBOVÁ I : Hormonálně stimulované nádory a artefakty při detekci jejich receptorů. Bakalářská práce – školitel Hochmann J., Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové 2009, s. 9, 33 – 35

LANG BA : Hormonální systém vitamínu D3 a onkologie. *Masarykův Onkologický ústav Brno*, 2004 dostupné z http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/1_99/3.php, v roce 2010

LIAO DJ, DICKSON RB : Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2002, roč. 80(2), s. 175 - 189

LINCOVÁ D, FARGHALI H : Základní a aplikovaná farmakologie. *Galén*, Praha 2007, s. 426, 432 - 442

MA L, HOFLING M, MASIRONI B, VON SCHOULTZ B, CLINE JM, SAHLIN L : Effects of tibolone and conventional HRT on the expression of estrogen and progesterone receptors in the breast. *Maturitas*, 2008, roč. 61(4), s. 345 - 349

PAWLAK KJ, WIEBE JP : Regulation of estrogen receptor (ER) levels in MCF-7 cells by progesterone metabolites. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2007, roč. 107(3-5), s. 172 - 179

PUJOL P, DAURES JP, THEZENAS S, GUILLEUX F, ROUANET P, GRENIER J: Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer*, 1998, roč. 83(4), s. 698 - 705

ROKYTA R a kol : Fyziologie. *ISV nakladatelství*, Praha 2000, s. 217 - 221

SILBERNAGL S, DESPOPOULOS A : Atlas fyziologie člověka. *Grada Avicenum*, Praha 1993, s. 263

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV : Souhrn údajů o přípravku Estrimax dostupné z <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC87358.doc>, v roce 2010

STRNAD P : Endogenní ovariální hormony a riziko karcinomu prsu. *Praktická gynekologie*, 2004, s. 12 – 13 dostupné z <http://www.praktickagynekologie.cz/>, v roce 2010

STRNAD P, DANEŠ J: Nemoci prsu pro gynekology. *Grada* 2001, s. 13-15, 109, 155 - 180

ŠTRAMBERGOVÁ H : Tvorba ovariálních hormonů v nádorech prsu. Diplomová práce – školitel Hochmann J., Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové 2009

VALÍK D, VYZULA R, JANÁKOVÁ E, NENUTIL R : Predikátory účinnosti hormonální léčby karcinomu prsu : co dnes víme o struktuře a funkci estrogenového receptoru? *Lékařské listy*, 2001, č. 46

VOLTOVÁ V : Význam mamografie ve vyšetřování mléčné žlázy. Absolventská práce – školitel Mudr. Kohoutová J., Vyšší odborná škola zdravotnická, Praha 2007, s. 11 - 12 dostupné z <http://rtg.kvalitne.cz/prace/mamo.pdf>, v roce 2010