

HORMONSKE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA V PERIMENOPAVZI IN KASNEJE

HORMONAL THERAPEUTIC POSSIBILITIES IN PERIMENOPAUSE AND BEYOND

Damir Franić

Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Ginekologija Dr. Franić, Zasebna ginekološko-porodniška ordinacija, Celjska 10, 3250 Rogaška Slatina

Izvleček

Izhodišča

Danes v svetu ženska preživi tretjino svojega življenja v obdobju pomenopauze. Menopauza povzroča kratkoročne, srednjeročne in dolgoročne posledice. Možnosti za preprečevanje dolgoročnih posledic in zdravljenje kratkoročnih in srednjeročnih posledic so številne.

Po objavi nekaterih randomiziranih kliničnih raziskav so se stališča do hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ), protokoli in čas uporabe bistveno spremenili. Po letu 2002 in prekinitvi študije WHI je poraba hormonov v svetu upadla za več kot 30 %. Žal se zaradi napačno obravnavanih izsledkov WHI in MWS tudi ženske s hudimi klimakteričnimi težavami niso odločale za začetek HNZ. Danes velja, da se HNZ uporablja za zdravljenje klimakteričnih težav in primarno preventivo osteoporoze. Za kardioprotektivne učinke HNZ je pomemben čas začetka glede na menopavzo. Trajanje in način uporabe in izbire hormona se prilagajajo vsaki posameznici. Odmerek estrogena prilagajamo tako, da se začne z najmanjšim še učinkovitim, ki mu po potrebi dodajamo progesteragen, odvisno od prisotnosti maternice. V perimenopavzi se običajno uporablja sekvenčno-kontinuirana ali ciklična HNZ, v pomenopavzi pa kontinuirana-kombinirana HNZ. Ob prisotnosti maternice se mora dodajati progesteragen ne glede na odmerek estrogena.

Zaključki

Kljub vsemu ostaja HNZ še vedno prva izbira tako pri odpravljanju klimakteričnih težav kot v preventivi dolgoročnih posledic menopauze. Pri tem je ključnega pomena začeti z najmanjšim možnim odmerkom čimprej ob menopavzi in kasneje. Trajanje uporabe je odvisno od indikacije in potreb vsake posameznice.

Ključne besede

perimenopauza; nadomestno hormonsko zdravljenje; randomizirane klinične raziskave; smernice

Abstract

Background

Women spent 1/3 of their lifespan in the period of postmenopause. However, menopause caused short term, medium term and long term consequences. The possibilities of the treatment of short and medium-term consequences of the menopause are numerous, as well as preventive measures for long-term consequences.

Protocols and time needed to use hormonal replacement therapy (HRT) were changed significantly, after the results of RCT have been published in the literature. Since the termination of the WHI in 2002, the use of HRT was decreased, worldwide. Unfortunately, due to the misinterpretation of the results of WHI and MWS, women refused to use HRT even for the cessation of severe climacteric complains. Nowadays, HRT was used for the protection of osteoporosis and for the treatment of climacteric syndrome. If started early enough after menopause, cardioprotection still remain a »window of opportunity«. Duration and mode of action have to be tailored according to particular woman. To adjust the proper dose, lowest effective dose has to be started adding progesteragen concerning presence of the uterus, if necessary. Sequential-continuous or cyclic regimen of HRT has to be used during perimenopause, while continuous-combined regimen is used in postmenopause. No matter of the estrogen dose, progesteragen has to be added in the presence of the uterus.

Conclusions

Above all, HRT still remains a therapy of choice for climacteric syndrome and prevention of long-term consequences of menopause. The most important thing is to start as close to

the last menstrual period as possible, starting with the lowest possible dose. The duration of therapy is individualized, dependent of the particular need of a certain woman.

Key words

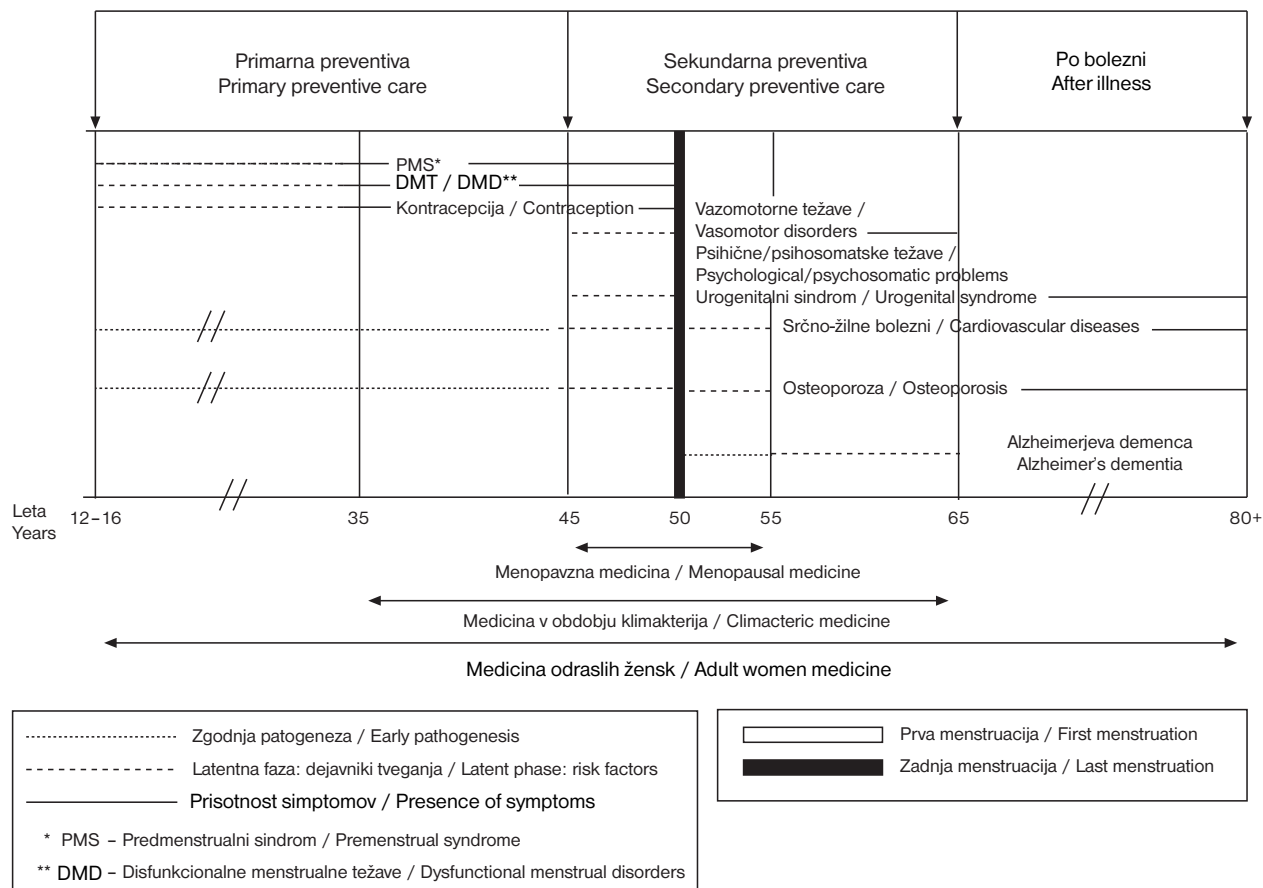
perimenopause; hormone replacement therapy; randomized clinical trials; guidelines

Uvod

Menopavza ali zadnja menstruacija v življenju ženske je biološki dogodek, ki je lahko vzrok za številne kratkoročne ali dolgoročne posledice, ki lahko vplivajo na kakovost in včasih tudi na trajanje življenja. V kratkoročne posledice štejemo vazomotorno nestabilnost, psihološke in psihosomatske motnje, v srednjeročne urogenitalni sindrom, v dolgoročne pa bolezni srca in ožilja, osteoporozo in Alzheimerjevo bolezen. Na sliki 1 je prikazano, da večina bolezni nastane pred menopavzo, bodisi skozi zgodnjo patogenezo ali latentno fazo skupaj z dejavniki tveganja, ki nastanejo kadarkoli od menarhe do menopavze. V tej fazi lahko delujemo s primarno preventivo (v starosti 12–45 let), to pa pomeni zdrav način življenja, zdrava prehrana in redna telesna dejavnost. To je vsekakor najcenejša naložba za vsako družbo, ker ne zahteva posebnega zdravljenja ali pa drage diagnostike. Žal se mladostnice premalo zavedajo primarne preventive kot naložbe za starejša leta, zato ponavadi sekundarna preven-

tiva med 45. do 65. letom zahteva zdravljenje z zdravili, ob tem pa tehnološko zahtevno diagnostično obdelavo. To je tudi skrajni čas, da preprečimo dogodke, ki sledijo temu (po 65. letu starosti).¹

HNZ je prva izbira v zdravljenju klimakteričnih simptomov (vročinski navali, nočno znojenje, urogenitalni sindrom). Nekoliko manj zanesljivi so dokazi za vlogo HNZ pri izboljšanju seksualne, psihološke in kognitivne disfunkcije, čeprav so klinični rezultati ugodni. Če se HNZ uporablja izključno za odpravljanje klimakteričnih simptomov, zdravljenje traja 2–3 leta in se nato počasi opušta. Ženskam je potrebno razložiti, da uporaba HNZ < 5 let ne povzroča tveganja za nastanek raka na dojki ali na endometriju.² Zato obstaja tudi »priložnostno okno« za uporabo HNZ tudi dlje, in sicer v obdobju celotnega klimakterija (35–65 let).^{1,3} Pretekla desetletja so prinesla številna nihanja v odnosu do HNZ, in sicer od navdušenja do skoraj povsem odklonilnega odnosa do uporabe hormonskega zdravljenja v peri- in pomenopavzi. Številne epi-



Sl. 1. Klimakterij in menopauza: »okno priložnosti« za HNZ.

Figure 1. The climacteric and menopause: »the window of opportunity« for HRT.

demiološke, observacijske⁴ in klinične raziskave so zagovarjale uporabo HNZ tako pri odpravljanju klimakteričnih težav kot pri preventivi njenih kasnih posledic vse do leta 2002, ko je randomizirana klinična raziskava Women's Health Initiative⁵ spremenila pogled na vse, v kar smo desetletja verjeli. Kot rezultat tega so sprejeli nova priporočila o predpisovanju HNZ samo za hude menopavzne simptome, določili najkrajši možni čas in pri tem svetovali uporabljati najmanjši možni odmerek. Na zadnji delavnici v Budimpešti v organizaciji IMS (International Menopause Society), ki je bila marca 2008, so sprejeli nova stališča in priporočila za uporabo HNZ⁶ (stopnja soglasja 4).

Ženska v perimenopavzi

Perimenopavza je obdobje, v katerem se motnjam menstruacijskega ciklusa, ki se lahko začnejo že po 35. letu starosti, lahko pridružijo že vročinski navali in nočno potenje, spremembe v razpoloženju, pa tudi suhost nožnice, in sicer že pred zadnjo menstruacijo. To je obdobje, ki se začne nekaj let pred zadnjo menstruacijo in traja eno leto po menopavzi. V tem obdobju ciklusi postajajo različno dolgi, bodisi da se skrajšajo ali pa podaljšajo, obe motnji sta rezultat anovulacij in motnje v delovanju progesterona. V tem obdobju se uporablja sekvenčno kontinuirano ali sekvenčno ciklično dodajanje progestagena. Obstajata dve možnosti za dodajanje progestagena, in sicer mesečno zadnjih 14 dni, ali pri ženskah, ki imajo neredne menstruacije in slabo prenašajo progesteron, ciklično 14 dni vsake 3 mesece. Kontinuirano kombinirano HNZ ni priporočljivo v perimenopavzi zaradi nerednih krvavitev, ki jih ženske ne marajo, zato je sodelovanje pri tem zdravljenju v tem obdobju slabo. Včasih se pri ženskah, ki imajo sicer še redno menstruacijo, a že klimakterične simptome, lahko doda samo estrogenski obliž brez dodanega progestagena^{3,7} (stopnja soglasja 4).

Ženska v pomenopavzi

Pomenopavzno obdobje je obdobje po zadnji menstruaciji (ZM) in ga glede na čas od ZM razdelimo na zgodnjo pomenopavzo (do 5 let po ZM) in pozno pomenopavzo (5 let po ZM, ki traja do konca življenja). Včasih je težko natančno opredeliti, kdaj je nastopila ZM, zlasti pri ženskah, ki že v perimenopavzi začnejo s HNZ. V pomenopavznem obdobju lahko nadaljujemo s sekvenčno-cikličnim HNZ, lahko pa se nadaljuje kontinuirano-kombinirano HNZ, pri katerem je enaka koncentracija estrogena in progestagena od 1. do 28. dneva. V pomenopavzi je kontinuirano-kombiniran režim z vidika sodelovanja pri zdravljenju bolj sprejemljiv za ženske, ker menstruacij ni več, hkrati pa dolgotrajna uporaba povzroči atrofijo endometrija, kar zmanjša možnost za hiperplazijo endometrija in posledično zmanjša incidenco raka na endometriju. Včasih je težko natančno opredeliti čas, ko bomo v pomenopavzi lahko iz sekvenčnega prešli na kontinuirani režim HNZ. V praksi lahko pomenopavzni status opredelimo na tri načine³ (stopnja soglasja 4):

1. Starost: do 54. leta starosti je 80 % žensk zagotovo pomenopavznih.
2. Predhodna amenoreja ali zvišan FSH: verjetno je, da je ženska, ki je 6 mesecev amenoroična, ki ima zvišan FSH – določen že v sredini štiridesetih let – in/ali uporablja sekvenčno HNZ, nekaj let v pomenopavzi.
3. Atrofičen endometrij: ultrazvočno ugotovljena zadebeljenost sluznice maternice < 5 mm.

Individualizacija HNZ

Danes velja načelo, da se za vsako posameznico določi najmanjši možni odmerek hormonov, ki zadovoljuje potrebe posameznice. Pri tem je nujno na eni strani tehtnice upoštevati vse dejavnike tveganja, ki jih ženska nosi v sebi, in jim prišteti dejavnike tveganja HNZ. Na drugi strani tehtnice so koristi, ki so rezultat HNZ. Razmerje med enim in drugim bo določalo izbiro, način uporabe in trajanje HNZ. Bolnico je potrebno tudi vprašati, ali sočasno uporablja kakšno alternativno zdravljenje, npr. fitoestrogene, ki utegne spremeniti oceno uspešnosti HNZ.^{3,7}

Sestavine HNZ

V državah EU je registrirano več kot 80 različnih pripravkov HNZ glede na način in tip uporabe, v Sloveniji pa imamo trenutno 34 različnih kombinacij hormonskih pripravkov, ki se uporabljajo za HNZ.³

Estrogeni

Poznamo dva tipa estrogenov (E): sintetični in naravni. Sintetični (npr. etynilestradiol) se uporablja izključno v oralni kontracepciji (OHKC), naravni E pa v HNZ. Endogeni E (sintetizirata in izločata jih jajčnika) so estradiol (E₂), estriol (E₃) in estron (E₁). Eksogeni E so rastlinskega (npr. soja) ali živalskega izvora. Oralni E vsebujejo mikronizirani 17β-estradiol, estradiol valeriat in konjugirani konjski estrogen (KKE). KKE je sestavljen iz estron sulfata 50–65 % in mešanice konjskih estrogenov, predvsem equilin sulfata in preko 200 E presnovkov. Obliži, sistemski gel, nazalno pršilo in vaginalni ring vsebujejo 17β-estradiol. Lokalni pripravki vsebujejo estriol ali estradiol. Odmerki E so organsko in individualno specifični. Na splošno velja, da so minimalni odmerki, ki preprečujejo kostno razgradnjo (»bone-sparing effect«), tudi odmerki, ki preprečujejo klimakterične težave in hkrati zmanjšujejo stranske učinke. Razpredelnica 1 prikazuje vrste in najnižje standardne odmerke E in tiste, ki so trenutno na voljo v Sloveniji.^{3,8}

Danes je znano, da se estrogenski signal prenaša preko 2 estrogenskih receptorjev (ER), in sicer ER-α in ER-β, ki sta različno razporejena po telesu in organih. Tako v možganih (frontalni korteks) ER-β dominirajo nad ER-α, za razliko od malih možganov, debelega črevesa in sečnega mehurja, kjer so zastopani samo ER-β. V maternici so samo ER-α, v kosteh in dojki pa sta zastopana oba ER. Različni estrogenski pripravki imajo različne vplive na ER; tako imajo npr. fitoestro-

Razpr. 1. Vrste, začetni nizki odmerki in standardni odmerki E, ki so trenutno na voljo v Sloveniji.

Table 1. Type, low starter dose and standard available estrogen dose in Slovenia.

Estrogeni	Začetni nizki odmerki	Standardni odmerek v Sloveniji
Estrogens	Low-starter dose	Standard dose in Slovenia
Oralni E2 Oral E2	0,025-1 mg	1-2 mg
Obliz E2 E2 Plaster	14-50 µg	25-100 µg
Gel E2 E2 Gel	1-5 mg	-
Vsadek E2 Implant E2	50mg/6 mesecev 50mg/6 months	-
KKE CEE	0,3-0,625 mg	0,625-1,2 mg
Nazalni spray E2 Nasal spray	150 µg	150 µg
Vaginalni E2 Vaginal E2	25 µg	25 µg
Vaginalni E3 Vaginal E3	0,1mg/1 mg kreme 0,1mg/1 mg crem	0,1 mg/1 mg kreme 0,1 mg/1 mg crem

geni kot fitoselektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (»fito-SERM«) večjo afiniteto za ER-β kot za ER-α, kar pomeni, da ne vplivajo na maternico, enakovredno pa vplivajo na kosti in dojko in predvsem na možgane, kjer so predominantni ER-β receptorji.⁹ Pri predpisovanju estrogenov je potrebno vedeti, kakšen hormonski status želimo ustvariti. Če želimo ustvariti hormonski status, ki je predominanten v pomnopavzi, kjer dominira estron, se bomo odločili za uporabo oralnih E. Vsi oralni E se namreč metabolizirajo v estron. Če pa želimo ustvariti hormonski status, ki je veljal pred menopavzo, v katerem deluje predvsem estradiol, se odločamo za neoralne E (transdermalni, nazalni, perkutani ali vaginalni). To je *fiziološki pristop* pri uporabi HNZ.³

V praksi pa pri izbiri velja *farmakološki pristop* tako oralnih kot neoralnih pripravkov.³ V Sloveniji najpogosteje uporabljamo oralne pripravke in transdermalne obliže. Prednost oralnih je v tem, da se metabolizirajo v jetrih, kar pomeni, da ugodno vplivajo na metabolizem maščob. Znižajo tako celotni holesterol kot tudi holesterol LDL za 20-30 % in zvišajo HDL in trigliceride (TG) v prvih 3 mesecih uporabe, potem ta vpliv že po 6 mesecih izzveni in na metabolizem TG in HDL ne vplivajo več¹⁰ (stopnja soglasja I b). Pomanjkljivost oralnih E je v indukciji spolni hormon vezajočega globulina (SHBG), kar povzroči manj razpoložljivega prostega, biološko aktivnega E v krvi.

Transdermalna uporaba E se izogne fenomenu »prvega prehoda skozi jetra«. Na ta način odpadejo vsi učinki metabolizma E v jetrih predvsem na faktorje strjevanja krvi in metabolizem maščob. Zato je transdermalna uporaba priporočljiva pri ženskah z dejavniki tveganja za tromboembolijo, tistih, ki imajo problem z malabsorpcijo, pri ženskah, ki imajo žolčne kamne, in tistih, ki so prebolele katero koli jetrno bolezen. Stranski učinki so večinoma lokalne narave, kot je npr. lokalna reakcija kože na mestu namestitve obliža.

Progestageni

Vsi progestageni v HNZ so sintetični, ker se naravni progesteron (razen mikroniziranega progesterona) ne absorbira iz prebavne cevi. Progestageni se uporabljajo večinoma v oralni obliki, nekateri (levonorgestrel, noretisteron) tudi v obližih, vaginalni ali v intrauterini obliki (levonorgestrel). Uporabljamo jih samostojno v glavnem v predmenopavzi, ko zaradi anovulacij izostane razvoj rumenega telesa, kar povzroča znižano koncentracijo progesterona. Zato progesteron dodajamo v drugi fazi ciklusa od 10 do 14 dni.¹¹ Progestageni so razdeljeni v dve glavni skupini: a) derivati 17α-hidroxyprogesterona in b) derivati 19-nortestosterona.^{9,12} Razpredelnica 2 prikazuje vse trenutno dostopne progestagene, ki so zastopani v OHKC in HNZ.

Razpr. 2. Klasifikacija progestagenov.

Table 2. Classification of progestagens.

A. Derivati progesterona Progesteron derivatives
1. derivati pregnana: Pregnane derivatives:
a) acetilirani (17α-progesteron): <u>medroksiprogesteron acetat (MPA)</u> , meggestrol acetat, <u>cyproteron acetat</u> , chlormadinone acetat; acetylated (17α-progesterone): <u>medoxyprogesterone acetate (MPA)</u> , megastrol acetate, <u>cyproterone acetate</u> , chlormadinone acetate.
b) ne-acetilirani: <u>dydrogesteron</u> , medrogeston; non-acetylated: <u>dydrogesterone</u> , medrogestone
2. derivati 19-norpregnana (19-norprogesterona): 19-norpregnane derivatives (19-norprogesterone):
a) acetilirani: normegestrel acetate, nesteron; acetylated: normegestrel acetate, nesterone
b) ne-acetilirani: <u>dermegestone</u> , <u>trimegestone</u> , <u>promegestone</u> . non-acetylated: <u>dermegestone</u> , <u>trimegestone</u> , <u>promegestone</u> .
B. Derivati testosterona (19-nortestosteron) Testosterone derivatis (19-nortestosterone)
1. Etililirani: Ethinylated:
a) estrani: <u>norethindrone (noretisteron acetat (NETA))</u> , norethynodrel, <u>lynestrenol</u> , ethynodiol diacetat; estrans: <u>norethindrone (noretisterone acetate (NETA))</u> , norethynodrel, <u>lynestrenol</u> , ethynodiol diacetate;
b) 18-etilgonani: <u>levonorgestrel</u> , <u>norgestrel</u> , <u>desogestrel</u> , <u>gestodene</u> , <u>norgestimate</u> (v OHKC); 18-etilgonanes: <u>levonorgestrel</u> , <u>norgestrel</u> , <u>desogestrel</u> , <u>gestodene</u> , <u>norgestimate</u> (in HKCU)
2. ne-tililirani: <u>dienogest</u> , <u>drosipirenone</u> non-ethinylated: <u>dienogest</u> , <u>drosipirenone</u>

Legenda: podčrtani so progestageni, registrirani v Sloveniji, bodisi kot samostojni ali v kombinaciji z naravnim ali sintetičnim E

Legend: progestagens registered in Slovenia either alone or in combination with estrogens are underlined

Pri HNZ se estrogenom dodajajo progestageni zaradi zmanjšanja tveganja za nastanek endometrijske hiperplazije in raka, ki bi lahko nastal v povezavi z uporabo neoponiranega E.¹³

Progestagen deluje primarno kot anti-E na način, da zmanjšuje število estrogenskih receptorjev preko »regulacije navzdol« receptorjev E.¹⁴

Progestagen deluje na endometrij tako, da zmanjšuje aktivnost 17β-hidroxysteroid dehydrogenase, ki rezultira v konverziji estradiola v estron, ki je biološko šibkejši estrogen. Vse to povzroča zmanjšano estrogensko stimulacijo endometrija¹⁵ (stopnja soglasja 2b).

Uporaba progestagenov kot samostojno zdravljenje ali v sklopu HNZ je še vedno predmet razpravljanja in novih študij. Glede na stranske učinke nekaterih progestagenov, zlasti na krvavitve, ki so eden glavnih vzrokov za slabo sodelovanje pri zdravljenju, so poskušali namesto sekvenčno-kontinuiranega ali kontinuirano-kombiniranega dodajanja progestagena estrogenom dodajati progestagen vsake 3–4 mesece za 14 dni. Študije Archera in Pickara v obliki metaanaliz randomiziranih raziskav so nedvomno pokazale, da se ustrezno varovanje endometrija zagotovi samo z mesečno uporabo progestagena najmanj 14 dni.¹⁶ ¹⁷ (stopnja soglasja Ia). Raziskava HOPE je pokazala, da tudi uporaba neoponiranega estrogena v zelo nizkem odmerku 0,3 mg/dan ali 0,45 mg/dan povzroča hiperplazijo, zato je potrebno dodajati progestagen. Za progestagene, ki so prisotni v Sloveniji, je pomembno poudariti, da MPA, ki je v ZDA progestagen izbora, prihaja samo v parenteralni obliki (Depo-Provera) v kontracepcijske namene. Cyproteron acetat (CPA) je odličen antiandrogen in je prisoten tako v OHKC kot v sekvenčno-cikličnem HNZ. V Sloveniji je najbolj zastopan derivat testosterona, in sicer NETA bodisi v HNZ ali samostojen za uravnavanje menstruacijskega ciklusa v pred- in perimenopavzi. Tretja generacija

progestagena dienogest in drospirenon ima rahlo antiandrogeno (dienogest) in antimineralkortikoidno delovanje (drospirenon). Razpredelnica 3 prikazuje kombinacije estrogena in progestagena v HNZ v Sloveniji.

HNZ pri odpravljanju klimakteričnih težav – kolikšen odmerek, koliko časa?

Pred nekaj leti je raziskava HOPE¹⁸ (stopnja soglasja Ib) pokazala, da tudi nižji odmerki KKE (0,3 mg/dan) skupaj z 1,5 mg MPA enako zanesljivo odpravljajo klimakterične težave kot standardni (KKE 0,625 mg/dan + 2,5 MPA/dan). Glede na priporočila FDA »po WHI«, po katerih se HNZ uporablja v čim nižjem odmerku najkrajši možni čas, da se ublažijo simptomi, so novejšje študije analizirale učinek še manjših odmerkov. Raziskava Bachmanna je pokazala, da tudi 0,014 mg 17-β E₂ v obliži, kar je pravzaprav polovični odmerek nizkega odmerka (0,3 mg KKE), značilno zmanjša klimakterične težave¹⁹ (stopnja soglasja Ib). V raziskavi Ettingerja so primerjali kombinacijo ultranizkih odmerkov 0,023 mg/dan 17-β E₂ skupaj z 0,0075 mg/dan levonorgestrela v obliži s placebom. V 12-tedenskem

Razpr. 3. Kombinacije estrogen in gestagena v HNZ.

Table 3. Estrogen-gestagen combination in HRT.

Kombinacija Combination	Zaščiteno ime Trade name	Odmerek Dose
Oralno sekvenčno-kontinuirano Orally sequentially-continually		
estradiol - rdeča tableta; estradiol +, noretisteron acetat - bela tableta estradiol - red tablet; estradiol + noretisterone acetate - white tablet	NOVOFEM	17-βE ₂ 1 mg - 17βE ₂ 1 mg+ NETA 1 mg 17-βE ₂ 1 mg - 17βE ₂ 1 mg+ NETA 1 mg
estradiol - (12 modrih), estradiol + noretisteron acetat - (10 belih), estradiol - (6 rdečih) estradiol - (12 blue tbl), estradiol + noretisterone acetate - (10 white tbl), estradiol - (6 red tbl)	TRISEQUENS	17-βE ₂ 2 mg; 17βE ₂ +NETA 2 mg + 1 mg; 17βE ₂ 1 mg 17-βE ₂ 2 mg; 17βE ₂ + NETA 2 mg + 1 mg; 17βE ₂ 1 mg
Oralno sekvenčno-ciklično Orally sequentially-cyclic		
estradiol valerat + estriol - (11 belih), estradiol valerat + estriol + levonorgestrel - (10 roza) estradiol valerate + estriol - (11 white tbl), estradiol valerate + estriol + levonorgestrel - (10 pink tbl)	CYCLO-MENORETTE	E2 valerat 1 mg + E3 2 mg - E2 1 mg + E3 2 mg + LNG 0,25 mg E2 valerate 1 mg + E3 2 mg - E2 1 mg + E3 2 mg + LNG 0.25 mg
estradiol valerat, levonorgestrel, (11 belih + 10 svetlorjavih) estradiol valerate, levonorgestrel, (11 white tbl + 10 lightbrown)	CYCLO-PROGYNOVA	E2 valerat 2 mg - E2 valerat 2 mg + 0,5 mg LNG E2 valerate 2 mg - E2 valerate 2 mg + 0.5 mg LNG
estradiol 2mg - (11 belih dražejev), estradiol + cyproteron (2mg+1mg) - (10 rožnatih) estradiol 2mg - (11 white dragees), estradiol + cyproterone (2 mg+1 mg) - (10 pink tbl)	CLIMEN	E2 2 MG - E2 2 mg+CPA 1 mg E2 2 MG - E2 2 mg + CPA 1 mg
Transdermalno sekvenčno-ciklično Transdermally sequentially-cyclic		
4× transdermalni obliž Estraderm TTS 50 + transdermalni obliž Estragest 0,25/50 4× Estraderm transdermal patch TTS 50 + Estragest transdermal patch 0.25/50	ESTRACOMB	
Oralno kontinuirano-kombinirano Orally continually-combined		
noretisteron acetat, estradiol noretisteron acetate, estradiol	KLIOGEST	NETA 1 mg, E2 2 mg NETA 1 mg, E2 2 mg
noretisteron acetat, estradiol noretisteron acetate, estradiol	ACTIVELLE	NETA 0,5 mg, E2 1 mg NETA 0.5 mg, E2 1 mg
estradiol, drospirenon estradiol, drospirenon	ANGELIQ	E2 1 mg, drospirenon 2 mg E2 1 mg, drospirenon 2 mg
dienogest, estradiol valerat dienogest, estradiol valerate	CLIMODIEN	dienogest 2 mg, E2 valerat 2 mg dienogest 2 mg, E2 valerate 2 mg

protokolu so v študijski skupini klimakterične težave prenehale pri 50 % žensk po 2 tednih uporabe, pri 70 % po 4 tednih, pri 90 % po 8 tednih in pri 95 % po 12 tednih uporabe²⁰ (stopnja soglasja Ib). Stranski učinki so bili med skupinami primerljivi. S takšnim ultranizkimi odmerki se zagotovi 8,6 pg/ml koncentracije E2 v krvi, kar zadostuje tudi za ohranitev mineralne kostne gostote.

Rezultati raziskav kažejo, da zdravljenje z nizkimi in ultranizkimi odmerki uspešno preprečujeta klimakterične težave, le čas, ki je potreben, da se zagotovi 90-odstotna uspešnost je nekoliko daljši kot pri standardnem odmerku, in sicer od 8–12 tednov. Zato je potrebno pri izbiri vrste in odmerka to uporabnicam HNZ natančno pojasniti.

HNZ – kdaj začeti z zdravljenjem?

V 90. letih 20. stoletja in v začetku tega stoletja so številne randomizirane klinične raziskave poskušale preveriti izsledke Nurses Health Study⁴ (stopnja soglasja 2 b) o preventivnem ugodnem vplivu HNZ na proces ateroskleroze na krvnih žilah.

Najprej so stekle raziskave o sekundarni preventivi koronarnih srčnih boleznih, kot so bile HERS I²¹ in HERS II²² (stopnja soglasja I b), ki so pokazale negativen vpliv hormonov na srčnožilne dogodke zlasti v prvem letu jemanja. Študija ERA²³ (stopnja soglasja Ib) je pokazala, da HNZ ne vpliva na svetlino krvne žile v smislu ohranjanja širine svetline in prožnosti stene arterije. Randomizirana klinična raziskava PEPI²⁴ (stopnja soglasja Ib) je pokazala, da mikronizirani progesteron v kombinaciji z estrogenom ugodneje vpliva na steno krvne žile kot kombinacija estrogena in MPA. Študija WHI je pokazala, da je tudi primarna preventiva vprašljiva; žal so bile v raziskavo vključene starejše ženske (v povprečju stare 62 let), ki niso potrebovale hormonov, niso bile zdrave in so bile debele. Zato je ta raziskava doživela velike kritike skupaj s kohortno raziskavo Million Women Study (MWS), ki je opazovala predvsem vpliv HNZ na raka dojke in raka endometrija^{8, 25} (stopnja soglasja 2b).

Ugotovljeno je, da začetek uporabe HNZ odtehta, ali bodo hormoni delovali preventivno na preprečevanje ateroskleroze ali ne. Če ženske začnejo s HNZ do 10 let po menopavzi, hormoni delujejo preventivno na krvno žilo in je ta učinek podoben delovanju aspirina ali statina. Za mehanizem »zgodnjega začetka« je odgovoren metabolit holesterola, in sicer 27-hidroksi-holesterol (27 HC), ki je povišan pri hiperholesterolemiji in prisoten v aterosklerotični spremembi. 27 HC kompetitivno preprečuje od estrogena odvisno sproščanje dušikovega oksida v steni krvne žile. Pri mlajših ženskah takoj po menopavzi, ko še niso razviti aterosklerotični plaki, izostane kompetitivni antagonizem 27 HC z estrogenom, ki se žal zgodi, kadar je pri starejših že razvita ateroskleroza. To je osnovni mehanizem, ki odloča, kdaj bo estrogen deloval preventivno na steno krvne žile, kdaj pa ravno nasprotno^{26, 27} (stopnja soglasja 2b). Zato je ponovna obdelava podatkov žensk, starih 50–59 let iz študije WHI, nedvomno potrdila, da pri mlajših ženskah HNZ deluje kar-

dioproektivno in potrjuje izsledke Nurses Health Study o zmanjšanju srčno-žilnih dogodkov za 30 %, razen za možgansko kap^{28, 29} (stopnja soglasja Ib). Hkrati je dokazano, da zgodnji začetek ugodno vpliva na zadebelitev intime v steni krvne žile in da se zmanjša količina kalcijevih mineralov, ki vpliva na nastajanje aterosklerotičnega plaka³⁰ (stopnja soglasja Ib). To je zagotovo najpomembnejša ugotovitev, ki je razrešila številne dileme, povezane z vplivom hormonov na zaščito srca pri ženskah v pomenopavzi, kar je potrdilo tudi Mednarodno združenje za menopavzo (IMS) na globalnem srečanju marca 2008⁶ (stopnja soglasja 4).

Način uporabe HNZ je tudi pomemben, zlasti za incidenco tromboembolij. Raziskava ESTHER³¹ je pokazala, da transdermalna pot povzroča statistično manj tromboembolij kot peroralna uporaba HNZ (stopnja soglasja Ib).

Raziskave, ki trenutno potekajo, namesto KKE uporabljajo 17-β E₂ in opazujejo samo vpliv na kardiprotektivnost pri mlajših pomenopavznih ženskah – raziskava ELITE³² – ali pa kombinirajo nizke odmerke KKE (0,45mg) z mikroniziranim progesteronom – raziskava KEEPS.³³

Zaključki

Uporaba HNZ ostaja zdravljenje izbire pri odpravljanju klimakteričnih težav v perimenopavzi in zgodnji pomenopavzi. Hkrati v tem obdobju povzroča ugoden vpliv na ohranjanje mineralne kostne gostote, na razvoj ateroskleroze in na preprečevanje nastanka urogenitalnega sindroma. Ugotovljeno je, da tudi nizki in ultranizki odmerki HNZ uspešno odpravljajo klimakterične težave in uspešno preprečujejo nastanek osteoporoze. Kljub temu je potrebno dodajati progesterogen pri ženskah z ohranjeno maternico. Pri cikličnem dodajanju progestagena vsake 3–4 mesece za 14 dni zaščita endometrija ni tako učinkovita, kot če se progesterogen dodaja vsak mesec.

Komentar

Po hierarhiji dokazov imajo ugotovitve Archerja in Pickerja, da je za zaščito endometrija v perimenopavzi boljše dodajanje progestagena zadnjih 14 dni vsak mesec in ne vsake 3–4 mesece (stopnja soglasja Ia). Zaščita endometrija je potrebna tudi pri uporabi nizkih in ultranizkih odmerkov HNZ (stopnja soglasja Ib).

Začetek uporabe HNZ odloči, ali bo ženska imela pri uporabi hormonov poleg zdravljenja klimakteričnih težav še »priložnostno okno« pri preprečevanju boleznih srca in ožilja (stopnja soglasja Ib). Prej ko se začne s HNZ, večje so možnosti za preventivno delovanje na razvoj ateroskleroze, kar so potrdila najnovejša dognanja o prisotnosti 27 HC v aterosklerotičnem plaku, ki blokira ugodno delovanje E na steno krvne žile (stopnja soglasja 2b). V perimenopavzi in predmenopavzi uporabljamo sekvenčno-ciklično ali sekvenčno-kontinuirano zdravljenje, v pomenopavzi pa kontinuirano-kombinirano HNZ (stopnja soglasja 4). Raziska-

va ESTHER ima stopnjo soglasja Ib o ugodnejšem vplivu transdermalnega HNZ na incidenco tromboembolij. Raziskava HOPE (stopnja soglasja Ib) je pokazala, da tudi nizki in ultranizki odmerki pri HNZ uspešno odpravljajo klimakterične težave. Način uporabe je odvisen od tega, ali se želimo izogniti »fenomenu prvega prehoda« in zato uporabljamo oblike, ki manj ugodno vplivajo na lipide, ali želimo s peroralno uporabo spodbuditi vpliv hormonov na metabolizem lipidov v jetrih (stopnja soglasja Ib).

Literatura

1. Notelovitz M. The adult women's health plan In: Schneider HPG. Menopause The state of the art - in research and management. London: The Parthenon Publishing Group; 2003. p. 502-7.
2. Studd J. Variations on hormone replacement therapy: an answer to the 'one dose fits all' Women's Health Initiative study. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23: 665-71.
3. Birkhäuser MH, Barlow DH, Notelovitz M, Rees MC. Menopause management and disease prevention In: Health plan for the adult women. London: Taylor and Francis, 2005. p. 30-48.
4. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
6. IMS group. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108-23.
7. Notelovitz M. Rational hormonal management of the menopause. *Gynecology Forum* 2004; 9(3): 23-7.
8. Franić D. Nadomestno hormonsko zdravljenje - kje smo danes? *Zdrav Vestn* 2007; 76: 101-8.
9. Thijssen JHH. Estrogens and progestagens. Molecular characteristics and clinical implications. *Gynecology Forum* 2004; 9(3): 7-10.
10. Seed M, Sands RH, McLaren M, Kirk G, Darko D. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *Fam Pract* 2000; 17: 497-507.
11. Franić D. Fiziološke spremembe v klimakteriju In: Meden-Vrtovec H, Franić D. Izbrana poglavja iz klimakterija. Ljubljana: Arkadija; 2007. p. 12-6.
12. Speroff L, Fritz MA. Postmenopausal hormone therapy. In: Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 690-718.
13. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213-23.
14. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJ. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 1981; 305: 1599-605.
15. King RJ, Townsend PT, Whitehead MI. The role of estradiol dehydrogenase in mediating progestin effects on endometrium from postmenopausal women receiving estrogens and progestins. *J Steroid Biochem* 1981; 14: 235-8.
16. Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause* 2001; 8: 245-51.
17. Pickar JH, Thoneycroft I, Whitehead. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters. A review of randomized clinical trials, 1985-1995. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1087-99.
18. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-79.
19. Bachmann GA, Schefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17- β estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 771-9.
20. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-51.
21. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). *JAMA* 1998; 280: 872-81.
22. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
23. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
24. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
25. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
26. Umetani M, Domoto H, Gormley AK, et al. 27-hydrocholesterol is an endogenous SERM that inhibits the cardiovascular effects of estrogen. *Nat Med* 2007; 13: 1185-92.
27. DuSell CD, Umetani M, Shaul PW, Mangelsdorf DJ, McDonnell DP. 27-hydroxycholesterol is an endogenous selective estrogen receptor modulator. *Mol Endocrinol*. 2008; 22: 65-77.
28. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
29. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861-8.
30. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al, for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
31. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al; for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens—the ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
32. ELITE. Early versus late intervention with estradiol (NCT00114517). Clinical Trials.gov. Dostopno na: <http://www.clinicaltrials.gov>. Dostopno 28. 7. 2008
33. KEEPS. Kronos Early Estrogen Prevention Study (NCT00154180). Dostopno na: <http://www.clinicaltrials.gov>. Dostopno 28. 7. 2008.