

Hormonsko nadomjesno liječenje u postmenopauzi

Velimir Šimunić

Žene u Hrvatskoj prosječno žive 78 godina, osam godina duže od muškaraca. Za produženje života zaslužni su učinci medicine koji su znatno umanjili uzroke prijevremene smrti i doveli do odgađanja morbiditeta. Nema dvojbe da drastičan pad hormona jajnika, što karakterizira menopauzu, daje značajan doprinos starenju i riziku za nastajanje nekih bolesti. Jajnik je žlijezda čija funkcija je kratka i ograničena. Produkcija hormona mijenja se u 5 do 8 godina premenopauze, a stvaranje estradiola i progesterona potpuno prestaje menopauzom. Menopauza nastupa između 48. i 54. godine života (u prosjeku 51,2 godine) i razgraničava period tranzicije i postmenopauzu. U 30 godina postmenopauze postupno dolazi do prirodnih starosnih promjena, smanjene kvalitete života, ali i najvišeg rizika za brojne metaboličke i maligne bolesti.

Brojni su dokazi da hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) povišuje kvalitetu života i povoljno utječe na mnoga tkiva i organe. Ipak, već se 60 godina vodi rasprava da li dobrobit HNL-a istinski nadmašuje rizike. Kliničke odluke i u tom području valja stvarati sintetizirajući današnje spoznaje medicine temeljene na dokazima, iskustvu, te individualnim osobinama naših pacijentica.

1. Simptomi i zdravstveni rizici u postmenopauzi koji se povezuju s nedostatkom estrogena.

Menopauzom prestaje generativna funkcija te jajnik postaje žlijezda koja proizvodi samo androgene. Nedostatak estradiola vrlo brzo, u većine žena izaziva promjenu funkcije nekih regija u mozgu. U više od 70% žena izraženi su simptomi koji traju 3 do 5 godina. To su:

- vrući valovi
- umor
- nesanice
- noćna znojenja
- otežana koncentracija
- umanjena verbalna memorija
- pad kognitivnih funkcija
- pad libida

Domino efektom ove se smetnje mogu produbiti u promjenu raspoloženja, anksioznost, osjetljivost i depresiju. U daljnjem nedostatku estrogena slijede promjene kože, zglobova i kvalitete vezivnog tkiva i mišića. Osim bora, gotovo sve žene nekoliko godina nakon menopauze imaju i urogenitalnu atrofiju (UGA). Zbog urogenitalne atrofije postupno se pojačava dispareunija, sklonost upalama uro-genitalnog sustava, te druge urološke smetnje (disurija, nocturia, urinarna i koitalna inkontinencija).

Urogenitalna atrofija, odnosno estrogena i androgena insuficijencija u postmenopauzi, daju doprinos hipoaktivnoj spolnoj želji.

Zbog starenja žena, a dijelom i nedostatkom estrogena, sve brže napreduju najznačajnije metaboličke bolesti današnjeg čovječanstva. To su kardiovaskularne bolesti i osteoporoza. Najbrže napredovanje ateroskleroze i osteoporoze bilježimo u prvih 5 do 7 godina postmenopauze. Deset godina kasnije, gotovo polovica žena boluje od koronarne srčane bolesti i (ili) generalizirane osteoporoze. Više od 80% svih zloćudnih bolesti žena nastaju nakon 55. godine života, a incidencija im je najviša u 7. dekadi.

Žene starije od 70 godina karakterizira multimorbiditet i 70% ih ima 5 ili više bolesti. Dublja starost (geripauza) nosi rizik senilne demencije, umanjene funkcije osjetila i intelektualnih aktivnosti. U postmenopauzi su značajno češći dijabetes tip 2 i poremećaji štitnjače.

Način života sa štetnim životnim navikama ubrzava starenje i povisuje zdravstvene rizike za žene.

Rizici su ozbiljno povišeni uz:

- debljinu
- pušenje cigareta
- prekomjerno korištenje alkohola
- neprimjerenu prehranu
- tjelesnu neaktivnost
- intelektualnu neaktivnost

Od dvadesete do sedamdesete godine života žene se prosječno udebljaju 15 do 18 kg. Debljina (pretilost) je bolest koja smanjuje kvalitetu života i narušava zdravlje. Prekomjernu tjelesnu težinu ima 50-60% žena u postmenopauzi. Debljina je samostalni rizični čimbenik za mnoge bolesti u postmenopauzi.

Najviši zdravstveni rizik nosi androidna (visceralna) debljina, koju obilježuje nakupljanje masti u trbušnom potkožju i viscelarno:

- odnos opsega struka i bokova (W-H odnos) $\geq 0,85$
- opseg struka ≥ 88 cm

Debljina je samostalni rizični čimbenik za koronarnu srčanu bolest (engl. *Corronary heart desease – CHD*), vensku tromboemboliju (VTE), moždani udar (MU), rak dojke i rak endometrija. Za te bolesti relativni rizik (RR) je između 1,5 i 3,0.

Današnja znanost nije uspjela dokazati da li HNL stvara samostalno rizik za neke bolesti, ili je kod analize rezultata istraživanja nemoguće odvojiti one rizične čimbenike koji se s hormonima preklapaju.

Nema dvojbe da simptomi i znakovi postmenopauze, bolesti koje prate starenje, posebno one koje uzrokuju staračku nemoć, značajno umanjuju kvalitetu života. Zato je temeljni princip menopauzalne medicine poboljšati kvalitetu života, a ne produžiti nekvalitetan život.

2. Hormonsko nadomjesno liječenje.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) ima važnu ulogu za sve žene s nedostatkom estrogena. To su žene reprodukcije dobi s kroničnim anovulacijama, s prijevremenom menopauzom, te žene u klimakteriju i postmenopauzi. Većina negativnih događaja povezana je s razinom serumskog estradiola manjom od 50 pg/ml.

Estrogeni dokazano utječu na brojne funkcije stanica, tkiva i organa. Oni imaju ove učinke:

- zaštitno djelovanje na živčani sustav
- povoljan učinak na raspoloženje
- povoljan učinak na osjetila
- snižavaju intraokularni tlak
- usporavaju starenje kože
- održavaju zdravlje kosti
- održavaju zdravlje alveolarne kosti i zubi
- utječu na rast i proliferaciju tkiva dojke
- utječu na rast i diferencijaciju spolnih organa
- potiču vazodilataciju
- sprečavaju urogenitalnu atrofiju
- zaštitno djeluju na kardiovaskularni sustav
- na funkciju jetre
- povoljno djeluju na sastav tijela (mišići i masno tkivo)
- smanjuju rizik od raka debelog crijeva

2a) Terminologija

Zbog nedostatka estrogena indicirana je nadoknada spolnih hormona. Žene koje imaju maternicu nikada ne smiju dugotrajno dobivati samo estrogene zbog rizika za endometriju. Hormonsko nadomjesno liječenje najčešće je u peri i postmenopauzi, te može biti:

- **Menopauzalno hormonsko liječenje** - davanje hormona ženama u menopauzi (MHL)
- **Hormonsko nadomjesno liječenje** – u žena sa simptomima (HNL)
- **Hormonsko liječenje** – u žena bez simptoma (HL)
- HNL (engl. Hormone replacement therapy - HRT) može biti lokalno ili sistemsko, bez obzira na put primjene
 - EL – samo estrogensko liječenje (engl. ET)
 - EPL – estrogensko-progesteronsko liječenje (engl. EPT)

2b) Temeljna načela

Primjena HNL-a izbor je pacijentice i liječnika zasnovana na:

- Iskustvu i današnjim spoznajama – evidence based medicine (EBM) koje stvaraju kliničku odluku o benefitu i rizicima za svaku pacijenticu ponaosob
- Saznanju o obiteljskim i osobnim zdravstvenim rizicima
- Probiru – gdje je on moguć i vjerodostojan
- Individualnim indikacijama, smetnjama i promjenama
- Redovitim kontrolama i pretragama
- Upotrebi što prirodnijih hormona u najnižoj djelotvornoj dozi
- Prilagođavanju doze prema učinku, nalazima i nuspojavama

Potpuna dobrobit HNL-a može se očekivati samo onda kada se ono pravodobno započne – tj. u **perimenopauzi** ili **ranog postmenopauzi** (prve 2-3 godine). Samo tada se može očekivati dobrobit HNL na simptome, CNS, zdravlje kostiju, zdravlje kardiovaskularnog sustava i urogenitalnu atrofiju. **Kasni početak** smatra se onda kada HNL započinjemo 6 godina nakon menopauze.

Žene u Hrvatskoj koje započinju HNL su mlađe, mršavije i zdravije od žena na kojima su u SAD obavljena kontroverzna randomizirana istraživanja. Rezultate tih studija treba kritički uvrstiti u sveukupno znanje o HNL. U Hrvatskoj 92% korisnica HNL-a su mlađe od 60 godina, a 85% ih započinje

HNL u perimenopauzi (u prosjeku sa 52,1 godinom). Prosječan body mass index (BMI) je 25,5 kg/m², a svega 8% ih ima hipertenziju.

Prije korištenja HNL i na redovitim kontrolama, utvrđuju se latentne (subkliničke) bolesti, kao i stanja koja povisuju rizik, maksimalno poštujući principe individualizacije. Pacijentica stvara konačnu odluku za korištenje HNL.

To su razlozi zašto je 20 godišnje iskustvo s HNL u Hrvatskoj sasvim različito porukama randomiziranih kliničkih studija iz SAD. Sasvim sukladno iskustvima većine europskih zemalja (Francuska, Italija, Španjolska, Njemačka). Početak HNL u perimenopauzi i niska doza što prirodnijih hormona stvara dobrobiti koje značajno nadmašuju zanemarive rizike.

Stoga se dosadašnja praksa u Hrvatskoj ne treba bitno mijenjati. Neophodna je daljnja popularizacija i tumačenje zdravstvene koristi HNL-a i svih drugih mjera koje povisuju kvalitetu života.

3. Indikacije za hormonsko nadomjesno liječenje

Indikacije za HNL su sva ona stanja sa trajnijim deficitom estrogena koja stvaraju rizik oštećenja tkiva i organa koji su ovisni o tom hormonu. To su:

1. Prijevremena menopauza i amenoreje

2. Simptomi menopauze:

- HNL značajno umanjuje:
 - § valove vrućine
 - § znojenje
 - § poremećaj sna
- Poboljšava kvalitetu života
- HNL umanjuje:
 - § iscrpljenost
 - § iritabilnost
 - § napetost
 - § depresivno raspoloženje

3. Urogenitalna atrofija

4. Prevencija i liječenje postmenopauzalne osteoporoze

5. Gestageni mogu potencirati ili oponirati učinku estrogena

Estrogeni su najučinkovitije sredstvo za ublažavanje menopauzalnih simptoma. Imaju i neuroprotektivni učinak. Estrogeni i HNL su jedini danas poznati preparati koji imaju učinak na simptome uz istovremenu prevenciju osteoporoze.

Kvaliteta života uz HNL je poboljšana u peri i postmenopauzi. Poboljšanje simptoma, sna, anksioliza, poboljšanje psihičkih poremećaja i kognitivnih funkcija povisuje sigurnost i samosvjesnost žena. Pozitivni utjecaj na kožu, sastav tijela, libido, vitalnost i UGA, svakako je značajan doprinos za well-being.

Urogenitalna atrofija (UGA) ima velik i negativni utjecaj na zdravlje žena u menopauzi – spolnost i njihovu kvalitetu života. Samo estrogene imaju dobit za UGA. Sistemska HNL u 25% slučajeva nema dovoljan učinak na UGA. Vaginalni estrogene za 6 do 12 mjeseci značajno poboljšavaju (umanjuju):

- § 60-85% simptome – znakove vaginalne atrofije
- § 50-70% simptome – znakove urinarne atrofije
- § neke urodinamske parametre i inkontinenciju
- § rizik rekurentnih uroinfekcija

Estrogene i neki gestagene u HNL imaju dokazan učinak na povišenje koštane mineralne gustoće (BMD) za 4 do 15% i čuvaju zdravlje alveolarne kosti. To rezultira smanjenim rizikom za frakture za 25-40% i povišenom retencijom zubi za 30-50%.

Bez obzira na dob žene, HNL brzo prevenira osteoporozu. Posebno ako se započne u perimenopauzi. Nakon prekida HNL rezidualni joj je učinak čini se kratak. Iznosi još 1-2 godine. Ipak velika, dugotrajna studija je ukazala, da 3 godine njihove tzv. Catch-up terapije zauvijek održava zdravlje kosti, i za 50% smanjuje trajno rizik fraktura.

Posebna je prednost HNL da smanjuje rizik fraktura i u žena koje nisu u rizičnoj skupini (low risk), ili je rizik nepoznat. Ta skupina žena ima 40% svih fraktura. Jedan dio pacijentica (20%) treba za osteoprotekciju dugotrajnu HNL.

Rani početak HNL i viša doza imaju bolji učinak na zdravlje kosti. Utvrđeno je da osteoprotektivno djeluju i niže doze HNL, ali ima više rezistentnih pacijentica (low responders – 5-8%). Vrlo niska doza (ultra-low) nije uvijek dostatna za antiresorptivni učinak na vratu femura, a slabiji je efekt i na vruće valove.

Svi lijekovi za osteoporozu, pa tako i HNL, imaju slabu suradljivost pacijentica od 25-30%. Nedvojbeno je da HNL ima visoku učinkovitost u ranoj postmenopauzi, dok učinkovitost bisfosfonata i raloksifena raste starenjem. Valja istaći da HNL smanjuje i rizik padova za 30-60% (KUOPI Study), što je doprinos za protekciju od fraktura.

Zaključno, HNL je nezamjenjivo liječenje za žene koje imaju menopauzalne simptome, imaju rizik UGA i osteoporoze i smanjuje im se kvaliteta života. Procjenjuje se da je to oko 60% žena rane postmenopauze.

To su razlozi da se HNL i dalje smatra prvom linijom za prevenciju osteoporoze a važno ju je započeti u prve 3 godine postmenopauze. Prevencija i liječenje osteoporoze najčešće se preklapaju te je razgraničenje teško. To je razlog za tvrdnju da je HNL optimalan izbor za prevenciju i liječenje osteoporoze u mlađih žena u postmenopauzi. Temeljna je poruka svih autoriteta da trajanje HNL-a ne treba bezrazložno ograničavati. Neki gestageni potenciraju efekt estrogena na kost (primjerice, noretisteron acetat – NETA). Navedene tvrdnje o indikacijama za HNL imaju visoke stupnjeve značajnosti A i B (1a, 1b, 2a, 3a).

Hormonsko nadomjesno liječenje i ostali pozitivni učinci

Hormonsko nadomjesno liječenje ima niz dobrobiti za zdravlje i kvalitetan život starijih žena. Iako se ne smatraju indikacijama za HNL, učinak na te promjene znanstveno je dokazan (stupanj značajnosti A i B – 1a, 1b, 2a).

Funkcija mozga

Osim navedenog, HNL poboljšava neke funkcije mozga. Ističe se povoljan učinak na limbički sustav, hipokampus, mali mozak, olivu, serotonergički i kateholaminergički sustav trasmisije. Estrogeni djeluju neuroprotektivno. Klinički su utvrđeni povoljni efekti na:

- neke kognitivne funkcije – verbalna memorija, opreznost, rasuđivanje i motorička brzina (samo u žena s menopauzalnim simptomima)
- tjeskobu
- depresije – blage i umjerene
- demenciju (Alzheimerovu bolest) – rani početak i dugotrajna HT (u prve 3 godine menopauze kroz 10 godina). Tu su potrebne dodatne studije.

Kasni početak HNL (nakon 65. godine) može pogoršati senilnu demenciju, a učinak na kognitivne funkcije je slabiji. Estrogeni povoljno utječu na osjetila vida i sluha.

Dijabetes

Sve velike studije (HERS, WHI, Kaiser, Nurses Health Study) pokazale su da HNL za 30% smanjuje rizik za nastanak dijabetesa (tip 2).

Debljina

Hormonsko nadomjesno liječenje usporava debljanje u postmenopauzi. Prema nekim studijama, debljanje je u korisnica HNL dvostruko manje. Čini se da debele žene u postmenopauzi, koristeći HNL, imaju niži rizik za kardiovaskularne bolesti i rak dojke od očekivanog. Takav se zaključak nameće kada usporedimo rizike samo debljine i rizike kada debele žene uzimaju HNL (*tablica 1*).

	RR	
	debljina	debljina i HNL (WHI)
venozna tromboembolija	3,2	2,1
koronarna srčana bolest	3,5	1,24
moždani udar	2,0	1,31
dijabetes	3,2	0,70
rak dojke	1,5	1,24

RR = relativni rizik

WHI = Women's Health Initiative Study

Tablica 1: Relativni rizik za neke bolesti u debelih žena s HNL

Libido

Estrogeni sami poboljšavaju libido. Dodatni benefit je povoljan učinak lokalnih estrogena na vaginalnu atrofiju. U težih poremećaja potrebno je dodati androgene, ili primjeniti tibolon.

Ateroskleroza

Estrogeni usporavaju razvoj plaka i imaju pozitivan učinak na rizične faktore za kardiovaskularne bolesti (KVB). Samo rana intervencija s HNL i povoljan izbor gestagena ima pozitivan efekt na endotel žila, vazodilataciju i zaustavljanje ateroskleroze.

Smanjenje rizika od nekih malignih bolesti

Randomizirane i opservacijske studije utvrdile su da HNL smanjuje rizik za:

§ endometralni rak za 20%

§ kolorektalni rak za 35%

Smanjuje rizik za smrt

Bez obzira na rizike koje ističu nalazi pojedinih istraživanja, HNL u svim studijama umanjuje rizik za smrt. Mortalitet korisnica hormona umanjen je za sve uzroke, KVB i maligne bolesti. Hormonsko liječenje umanjuje rizik za smrt u žena mlađih od 60 godina čak za 30-40%.

Rizici hormonskog nadomjesnog liječenja

Prema dosadašnjim opservacijskim i randomiziranim studijama, svi rizici dugotrajnog uzimanja HNL-a su niski i zajedno dosižu 1 do 2%. Rizici ovise o dobi žene kada počinje HNL, vrsti preparata, dozi hormona i putu primjene, trajanju korištenja HNL. Rizici su posebno ovisni o zdravlju žene, debljini i njenim životnim navikama.

Kardiovaskularni rizici; venska tromboembolija (VTE)

Starenje samo povisuje rizik za VTE. Estrogeni blago povećavaju taj rizik, najviše u prvih 6 do 12 mjeseci korištenja HNL (starter efekt). Relativni rizik je oko 2, dok je apsolutni rizik uz HNL godišnje za 2‰ veći od onog u istodobnoj populaciji bez hormona. Korištenje ENL ima dvostruko niži rizik za VTE. Transdermalni pripravci ne povisuju taj rizik. Mlađe žene u postmenopauzi (50-53 g.) i mršave žene imaju beznačajan rizik za venoznu trombozu kada koriste HNL (ENL).

Kardiovaskularni rizici: arterijska tromboza

Brojne opservacijske studije i randomizirani klinički pokusi nisu dali konačan odgovor da li HNL blago povećava rizik za **koronarne srčane bolesti (KSB) i moždanog udara (MU)** ili zaštićuje od tih bolesti. Trajna rasprava svodi se na reanalize tri velike studije – Nurses Health Study, Women`s Health Initiative i HERS. Činjenica je da kasni intervencija (15-20 godina nakon menopauze) s nekim pripravcima koji sadrže visoku dozu hormona blago povećava relativni rizik za KSB i MU (relativni rizik, RR=1,25/1,30). Iako je povećanje RR malo i statistički beznačajno, danas su stručna društva prihvatila da HNL ne treba primjenjivati kao sekundarnu prevenciju za kardiovaskularne bolesti.

Nasuprot tome, rani početak HNL-a (unutar 3 godine od menopauze), posebno niže dozirano, ne povećava kardiovaskularne rizike i djeluje zaštitno.

Takvo liječenje nema starter-efekt. U žena mlađih od 60 godina, HNL dodatno povisuje rizike za 3% (povećava apsolutni rizik):

Ø VTE	1,5/1000 žena
Ø CHD	0,5/1000 žena
Ø MU	1,0/1000 žena

U žena s CHD starijih od 60 godina, HNL smanjuje učestalost dijabetesa za 35% (HERS studija).

Rak dojke

Već desetljećima traje rasprava da li HNL blago povisuje rizik za rak dojke. Je li HNL promotor ili samo akcelerator stanicama raka dojke. To naravno izaziva najveći strah i skepsu prema HNL. Mi se priključujemo mišljenju iskusnih kliničara i strukovnih udruga, koji smatraju da su ti rizici preuveličani. Posebno zbunjuje, ali ide u prilog umjerenom stavu, da samo estrogene (WHI (E) studija) umanjuju rizik za rak dojke. Dakle da s 30% djeluju protektivno.

Da je HNL rizik za dojku zaista mali, pokazuje i činjenica da značajan pad korištenja HNL u Engleskoj i SAD nije smanjio incidenciju te bolesti. Sporadično i kratkotrajno korištenje HNL u našoj zemlji ne može se povezati s porastom incidencije raka dojke od prije par godina.

Nedvojbeno je da HNL povisuje rizik za 20% denzitet dojki što ometa pouzdanost mamografske dijagnostike. Privremeni prekid HNL od 3-4 tjedna lako će umanjiti gustoću i olakšati dijagnostiku. Napominjemo da samo kombinirana kontinuirana HNL povisuje mamografski denzitet.

Sve opservacijske studije pokazale su da nema značajnijeg povišenja rizika za rak dojke (Bush, 2000). Prema važnim randomiziranim studijama i Million Women Study (MWS) povisuje se RR na 1,25. Te su studije bez ili s graničnom statističkom značajnošću. Treba istaknuti da je povišenje apsolutnog rizika (AR) godišnje za svega 0,7/1000 žena. Nakon 5 do 10 godina korištenja HNL AR je 3,5/1000 žena (3-5%), a unutar needed to harm (NNH) je čak 1250.

Rizik najviše imaju žene s poznatim rizičnim faktorima – rana menarha, kasni prvi porođaj, nulipare, one koje koriste više alkohola i debele žene.

Za europske pacijentice važno je istaći da različiti estrogene i različiti gestageni (prirodni) mogu imati posve drugi efekt. To su pokazale Francuske studije gdje je HNL bez rizika za dojku.

Niti jedna dosadašnja studija nije uspjela izbjeći preklapanje rizičnih faktora, kao što su debljina, uzimanje alkohola. Također nisu utvrđeni okolinski i nutritivni induktori pojačana steroidogeneza u tkivu raka dojke. Nabrojiti ćemo važne spoznaje o raku dojke i HNL:

- § ranije korisnice HNL – rizik se izgubi za 3 godine
- § osobe s obiteljskom anamnezom – nema dodatnog rizika
- § osobe normalne težine koje vježbaju – HNL ne povisuje rizik
- § debele osobe – uz HNL čini se manji rizik
- § samo **estrogeni i vaginalni E2** – ne povisuje rizik
- § HNL ne povisuje rizik za recidiv raka
- § HNL snizuje rizik za smrt od raka dojke
- § Niskodozažna HNL – još su niži rizici
- § Ranije korištenje HNL – kasnija HNL povisuje rizik
- § Ranije korištenje oralne kontracepcije – kasnija HNL – snižen rizik

Valja istaknuti da se kod dugotrajnog liječenja osteoporoze sve više ističe za dojku zaštitno djelovanje SERM-a, raloksifena. Također su bliski ohrabrujući rezultati o kemoprevenciji raka dojke s Raloksifenom, Tamoxifenom i Anastrozomom.

Rak jajnika

Neke opservacijske studije i WHI su upozorile da bi dugotrajna HNL mogla povisiti blago rizik za rak jajnika. Nakon 5 godina WHI istraživanja kombinirane HNL istaknut je RR=1,58 (CI 0,77-3,24), što čini dodatni apsolutni rizik za 0,8 žena na tisuću korisnica (0,8‰). Treba svakako naglasiti da niti jedan od dosadašnjih nalaza o toj povezanosti, nema statističke značajnosti.

Vrste hormonskog nadomjesnog liječenja

Dobrobit HNL ostvaruju estrogeni. Dodatak gestagena neophodan je samo u žena koje imaju maternicu, jer oni koče proliferacijske promjene endometrija. Niti jedna druga dijagnoza, pa ni liječeni ginekološki rak ne zahtjeva dodatak gestagena. Hormonsko nadomjesno liječenje i HL može biti:

1. Estrogensko-nadomjesno liječenje – samo estrogeni (ENL)
2. Kombinirano – kombinacija estrogena i gestagena (HNL)

- § Sekvencijsko-cikličko
- § Kombinirano kontinuirano
- § Kombinacija estrogena i intrauterinog sustava s levonorgestrelom (IUS-LNG)
- § Long protokol – estrogeni trajno i svaka 2-3 mjeseca – dodati 14 dana gestagene

U sekvencijskoj primjeni HNL potrebno je kroz 12-14 dana dodati gestagene.

Kombinirana kontinuirana HNL najbolje čuva endometriju od hiperplazije i raka. Za long-protokol nema dovoljno podataka o zaštiti endometrija.

Hormonsko nadomjesno liječenje može se primjeniti sistemski i lokalno (vaginalno). Sistemsko HNL je oralno, transdermalno, perkutani gel i nazalni sprej.

Kako u 20 do 25% žena sistemsko HNL ne otklanja urogenitalnu atrofiju, tada je potrebna dodatna vaginalna primjena estrogena. Lokalno primjenjeni estrogeni, a posebno mikronizirani estradiol (E2) nemaju sistemskih učinaka, što je i razlog da se kod UGA primjeni bez obzira na dob žene.

Poštujući obiteljske i osobne rizike i želje pacijentice, odabire se vrsta i put primjene HNL. U reproduksijsko doba i periodu tranzicije prednost se daje:

- sekrecijskoj HNL
- niskodozažnoj oralnoj kontracepciji (ako žena ne puši)
- kombinaciji estrogane i IUS-LNG

U svijetu od korisnica HNL 80% ih daje prednost oralnoj HNL

Transdermalni preparati ne povisuju trigliceride i C-reduktivni protein. Idealni su za žene s bolesnom jetrom i žučnjakom, i kod povišenog rizika za VTE.

Vrste hormona u menopauzalnom nadomjesnom liječenju

Pripravci za HNL su raznovrsni prema odabiru estrogena, gestagena i njihovoj dozi. Najčešći estrogeni i gestageni u HNL prikazani su u tablici 3.

Estrogeni u NHL (ENL)	Gestageni u HNL-n
<ul style="list-style-type: none">• 17β estradiol (E2)• estradiol valerat• konjugirani konjski (CEE)• estron-piperazin sulfat• estriol (E3)	DERIVATI PROGESTERONA mikronizirani P4 medroksiprogesteron acetat (MPA) medrogestron didrogesteron trimegestron ciproteron acetat DERIVATI 19-NORTESTOSTERONA noretisteron acetat (NETA) levonorgestrel (LNG) tibolon DERIVATI SPIRONOLAKTONA drospirenon

Aktivnost različitih estrogena i gestagena je drugačija. Valja istaknuti da su kombinirani konjski estrogeni (CEE) naj snažniji, te da su im mnogi metaboliti nepoznati. Pušenje povećava metabolizam estrogena, što je važno kod doziranja. Sve važnije studije u SAD, posebno one randomizirane (Women's Health Initiative, HERS) istraživale su pripravak Prempro, kombinaciju CEE s medroksiprogesteron acetatom (MPA) u standardnoj dozi.

Gestageni se primjenjuju samo za zaštitu endometrija, a ne štite od raka dojke. Oni imaju različite učinke ovisno o vrsti, dozi i trajanju liječenja.

Različitost gestagena vidi se i u nalazima velikih studija. Derivati progesterona također su različiti. Prema francuskim istraživanjima, didrogesteron i mikronizirani progesteron ne povisuju rizik za rak dojke. Njihov učinak na krvne žile također je različit od MPA. Neki gestageni naime presnažno oponiraju pozitivnom djelovanju estrogena na krvne žile. Noretisteron acetat (NETA) ima dodatni pozitivan učinak na vruće valove i osteoporozu.

Kada pacijentica ima visoki kardiovaskularni rizik ili utvrđenu bolest žila, tada moramo pažljivo odabrati vrstu i dozu HNL. Povišeni krvni tlak, dislipidemija, venozna tromboza i dijabetes, stanja su koja su pogodna za niskodozažno i transdermalno HNL, uz pažljivi odabir gestagena (NETA, didrogesteron, ne androgeni P4).

Doza estrogena u hormonskom liječenju

Na temelju endogene razine estrogena, potreba i osobnih rizika, odabire se početna doza. Današnje su preporuke rani početak HNL-a u niskoj dozi (tablica 4).

Estrogeni	početno niska doza	standardna doza
oralni E2	0,5-1,0 mg	2 mg
oralni CEE	0,3-0,45 mg	0,625 mg
E2 transdermalno	25-37,5 µg	50-100 µg
E2 perkutani gel	0,5 mg	1 mg
E2 nazalno	150 µg	-
estradiol valerat	0,5-1,0 mg	2 mg
estradiol vag.tabl.	10-25 µg	isto
E3 vaginalno	0,5 mg/1 mg kreme	isto
		vagitoriji 3,5 mg

tablica 4: Niska i standardna doza estrogena

CEE – konjugirani konjski estrogene (engl. Conjugated Equine Estrogens)

Gotove pripravke HNL u Hrvatskoj pokazuje tablica 5.

Hormonsko nadomjesno liječenje		
Sekvencijsko (cikličko)	kontinuirano	samo estrogene
Trisequens	Kliogest	Estrofem 2mg
<u>Novofem</u>	<u>Activelle</u>	<u>Estrofem 1mg</u>
<u>Femoston 1/10</u>	<u>Femoston conti</u>	<u>Estraderm TTS 25/50/100</u>
Femoston 2/10	Prempro	System 50
Cyclo-proginova	Estracomb	<u>Vagifem</u>
Climen		Ortho-gynest

Tablica 5: Gotovi pripravci hormonskog liječenja

→ podcrtani su niskodozažni preparati

Početak i trajanje hormonskog nadomjesnog liječenja

Žene u prijevremenoj menopauzi, hipoestrogenoj amenoreji i razdoblju tranzicije (perimenopauze), trebaju koristiti sekvencijsko HNL. Nakon toga prelazi se na kontinuirano kombinirano HNL.

Hormonsko nadomjesno liječenje preporučljivo je započeti s pojavom simptoma. U perimenopauzi se može koristiti i gestagene za regulaciju ciklusa ili oralna hormonska kontracepcija niže doze. Za žene s neurednim krvarenjima i menoragijom odličan odabir je uterini uložak s levonorgestrelom (IUS-LNG-Mirena). Kada se utvrdi da je funkcija jajnika prestala, prelazi se na HNL ili ENL.

Rani početak HNL u postmenopauzi važan je jer omogućava istodobno olakšanje simptoma menopauze i štiti od drugih posljedica nedostatka estrogena. Preporučljive startne doze su 0,5-1 mg dnevno oralno estradiola, 0,3 do 0,45 mg CEE (oralno) ili 25-37,5 µg estrogena transdermalno. Učinkovitost doze se redovito evaluira, te se doza podešava individualno. Ponekad su u perimenopauzi potrebne više doze koje se starenjem smanjuju. Doza i vrsta preparata se barem godišnje mora revidirati.

Trajanje liječenja ovisi o indikaciji, učinku, nuspojavama i rizicima. Potrebu za nastavkom liječenja može se utvrditi privremenim prestankom HNL.

Za prevenciju i liječenje osteopenije i osteoporoze potrebna je dugotrajna HNL (barem 5 godina). Dugotrajno je i liječenje urogenitalne atrofije, pa se stoga često nakon sistemske daju samo lokalno ENL.

Nema znanstvenih dokaza da u zdravih žena u postmenopauzi HNL treba vremenski ograničiti. Smatra se da barem 20% žena u postmenopauzi treba dugotrajnu HNL. Razlozi za korištenje HNL-a duže od 5 godina su:

- osteoporoza
- dugotrajni simptomi i niska kvaliteta života
- tvrdokorna urogenitalna atrofija
- pogoršanje kognicije
- rizik za senilnu demenciju
- osteoartritis?
- kada žena bez rizika to želi

Prvi razgovor (pregled) i redovite kontrole neophodne su ako želimo zadovoljstvo, sigurnost i visoki compliance uz HNL. Također je važna dostupnost liječnika u prvim mjesecima korištenja HNL zbog tumačenja nuspojava.

Početak obrade sastoji se od utvrđivanja simptoma i znakova postmenopauze, nasljeđenih i osobnih rizika, bolesti, te fizikalnog pregleda. Prema indikacijama i postupnicima pretrage se proširuju (mamografija, denzitometrija, koštani markeri, ultrazvuk i endometrijska biopsija). Svako neuredno krvarenje iz maternice treba prethodno razjasniti ili rijetko otkloniti sumnje na trudnoću.

Kontraindikacije za hormonsko nadomjesno liječenje

Kontraindikacije za HNL su aktualni rak dojke i endometrija i venozna tromboza. Kod kalelitijaze i bolesti žučnjaka ili jetre, mogu se primjeniti transdermalni pripravci.

Ako postoji visoki rizik za venozne i arterijske tromboze, kao i osobni rizik za rak dojke, tada HNL treba izbjegavati.

Sve je više dokaza da HNL nakon liječenog raka dojke smanjuje rizik za recidiv bolesti i smrt. Zato danas sve više autoriteta savjetuje HNL u mlađih žena nakon izlječenja raka dojke ili ginekološkog raka.