

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Eda Vrtačnik-Bokal

UVOD

Menopavza je fiziološki pojav, ki v demografsko vedno starejši populaciji pridobiva veliko pozornost. Z izrazom menopavza označujemo prenehanje menstruacije, ki traja nepretrgoma eno leto in nastopi v povprečju pri 51. letu starosti, z izrazom klimakterij ali perimenopavzno obdobje pa obdobje približevanja menopavzi. Ta v povprečju nastopi med 45. in 47. letom starosti in traja v povprečju 4 leta, lahko pa tudi do 10 let. Z izrazom zgodnja menopavza označujemo menopavzo pred 45. letom starosti, z izrazom prezgodnja menopavza pa menopavzo pred 40. letom starosti (1).

Menopavzno obdobje zamejujejo fiziološke spremembe in staranje na eni strani, na drugi strani pa se v družbi ne spremenijo pričakovanja glede storilnosti in delovne uspešnosti teh žensk. Ker gre za veliko populacijo v občutljivem in prelomnem obdobju, je interes farmacevtske industrije pričakovano. Prav in razumljivo je, da je raziskav veliko, slabo pa, da si njihova znanstvena dognanja zelo nasprotujejo. To povzroča negotovost tako pri ženskah kot pri zdravnikih; odločitev za zdravljenje in s tem tudi odgovornost za stranske učinke in zaplete sta tako izključno pacientkino in zdravnikovo breme.

PATOFIZIOLOGIJA

Število primordialnih foliklov je določeno ob rojstvu in se nato v življenjskih obdobjih manjša. Novorojenka jih ima približno 2 milijona, dekleta v puberteti 300.000–400.000, ženska nad 40. letom starosti nekaj tisoč, v pomenopavznem obdobju pa le nekaj ali nobenega. Vsak mesec se za zorenje sprostijo številni folikli, samo eden pa je dominanten – z ovulacijo in sposobnostjo oploditve. V rodnem obdobju ima v povprečju ženska 300–400 ciklusov. Zmanjšano delovanje jajčnikov se najprej pokaže z zmanjšano sposobnostjo oploditve in ohranjeno ovarijsko funkcijo, nato pa s spremenjenimi menstrualnimi cikli, s skrajševanjem folikularne faze in z nezadostnim delovanjem lutealne faze. Zaradi vedno manjšega števila foliklov, ki v svojih granuloznih celicah sintetizirajo estrogen, pade raven estrogena, zviša pa se raven FSH. V zadnjem času je velika pozornost usmerjena v ocenjevanje ovarijske rezerve. Za primerne napovedne dejavnike so se izkazale serumske meritve FSH in AMH ter ultrazvočno štetje antralnih foliklov v bazalnih pogojih. Zvišane serumske koncentracije FSH, znižane serumske

koncentracije AMH in manj kot 5 antralnih foliklov kažejo na zmanjšano ovarijsko rezervo.

Poleg tega, da se zniža koncentracija estrogenov zaradi izgube foliklov, primanjkuje tudi progesterona, zaradi česar nastane proliferacija in hiperplazija endometrija. Prav tako se zmanjša sinteza adrenalnih in ovarijskih androgenov (testosterona in androstendiona). Raven SHBG se zniža zaradi znižanja ravni ovarijskega estradiola. Glavni pomenopavzni estrogen je estron, ki se sintetizira v perifernem maščevju in v pomenopavznem jajčniku z aromatizacijo adrenalnega androstendiona. V menopavznem obdobju se večja tudi insulinska rezistenca, kar se pokaže s centralno razporeditvijo maščobe (1, 2).

MENOPAVZNI SIMPTOMI IN ZDRAVLJENJE

Menopavzne simptome razdelimo v trenutne in pozne. Med trenutne sodijo: navali vročine (70 %), nočna potenja (70 %), nespečnost, nervoznost in občutljivost, izguba spomina in spremembe razpoloženja. Med pozne simptome pa štejemo disparevnijo, izgubo libida, uretralni sindrom in atrofične spremembe v nožnici. Kako izraziti in pogosti so specifični simptomi, je nekoliko odvisno od pripadnosti družbeni in/ali etnični skupini, načelno pa gre za enoten, splošni fenomen.

Menopavzni simptomi večini žensk slabšajo življenje. Daly in sod. (3) so ugotavljali, kakšna je kakovost življenja žensk v menopavzi. Vrednost 0 so namenili smrti, vrednost 1 pa popolnemu zdravju. Ocena žensk z minimalno izraženimi menopavznimi simptomi je bila 0,63, z zelo izraženimi simptomi pa 0,3. Ti podatki nazorno kažejo na resnost menopavznih simptomov in posledično na potrebo in smiselnost zdravljenja.

Vročinski valovi lahko trajajo nekaj sekund do nekaj minut, največkrat 3–5 minut, lahko pa tudi ure. Pojavljajo se zaradi zvečanega pretoka krvi skozi kožo in zvišane temperature kože. Ženske se pritožujejo, da težko zagotavljajo primerno telesno temperaturo. Navajajo obdobja, ko jim je prevroče, in obdobja, ko jih zebe. Gre za moteno delovanje termoregulacijskega centra v hipotalamusu. Navali vročine sami izzvenijo v 2–4 letih, izjemoma pa vztrajajo do 70. ali celo 80. leta starosti. Za zdravljenje vazomotoričnih simptomov priporočamo estrogene peroralno ali transdermalno. Ženskam z ohranjeno maternico moramo dodajati progesteron ali gestagene vsaj 10 dni v vsakem mesecu, da preprečimo endometrijsko hiperplazijo ali raka materničnega telesa. Pregledne analize kažejo, da se po estrogenskem zdravljenju vazomotorični simptomi zmanjšajo za 75 %. Trenutno velja priporočilo, da se uporabljajo najmanjši odmerki estrogenov, ki še blažijo vazomotorične simptome. Majhni odmerki dosežejo maksimalni učinek v 8–12

tednih, pri tradicionalnih pa v 4 tednih. Majhni odmerki so povezani z manjšo občutljivostjo dojk in manjšim številom nepravilnih krvavitev. Prav tako je zmanjšana grožnja hiperplazije endometrija, vendar je kljub temu treba dodajati gestagene za preprečitev raka materničnega telesa. V zadnjem času priporočamo maternični vložek z dodanim levonorgestrolom za zaščito endometrija, ker ima manjši sistemski vpliv kot peroralni gestageni.

Nespečnost se kaže na različnih ravneh. Najprej ženske težko zaspijo, nato pa se pogosto in zgodaj zbujajo. Nespečnost se pojavlja v povezavi z vazomotoričnimi simptomi in palpitacijami. Nespečnost je mogoče zmanjšati z zmerno, redno fizično vadbo in z jemanjem estrogenov.

Žalost, motnje razpoloženja, depresivna razpoloženja, slabša miselna zbranost so v pogosti povezavi z ostalimi menopavznimi simptomi, predvsem z vročinskimi valovi in nespečnostjo.

Estrogensko zdravljenje je učinkovito pri blagih in zmernih znakih depresije v perimenopavznem in zgodnjem pomenopavznem obdobju.

Vulvovaginalni simptomi so med najpogostejšimi v pomenopavznem obdobju. V nasprotju z vazomotoričnimi simptomi in motnjami razpoloženja, ki spontano izzvenijo, se le-ti stopnjujejo s kroničnim pomanjkanjem estrogenov, ki vplivajo na urogenitalni epitelij. Pomanjkanje estrogena se kaže s suhostjo nožnice, s pečenjem in z bolečinami pri spolnih odnosih. V nožnici je tudi manj glikogena, kar posledično manjša delovanje laktobacilov in viša pH. Vse to pa omogoča kolonizacijo s streptokoki, stafilokoki in ešerihijo – nastajajo urogenitalna vnetja. Za zdravljenje dodajamo estrogene, pretežno v vaginalni obliki. Vulvovaginalni simptomi se včasih pojavijo tudi pri sistemski uporabi majhnih odmerkov estrogena. Tudi v tem primeru estrogene dodajamo vaginalno.

Tudi **bolečine v sklepih in okorelost** so pogoste v pomenopavznem obdobju. Stanje se izboljša z rednimi vajami za večanje gibčnosti in z razteznimi vajami. Priporočajo tudi jogo. Bolečine v sklepih blaži in odpravlja estrogensko zdravljenje in zdravljenje z glukozamini, ki uspešno odpravljajo simptome pri artritisu.

Libido se v pomenopavznem obdobju zmanjša tudi zaradi manjše sinteze estrogena, ne pa androgenih hormonov. Seveda ima pomemben vpliv na seksualno življenje tudi okolje, v katerem ženska živi. Pomembni so tako medsebojni odnosi v družini kot širše v družbenem okolju. Estrogensko zdravljenje se je izkazalo kot učinkovito pri spodbujanju seksualne aktivnosti. Vaginalno odmerjani estrogen preprečuje urogenitalne atrofične spremembe in odpravlja suhost nožnice. Vloga androgenov, zlasti majhnih odmerkov testosterona, je za večanje spolne želje pomembna predvsem pri kirurški

menopavzi. Pri naravni menopavzi pa je učinke zdravljenja z androgeni treba še raziskati (4).

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE Z ESTROGENI IN GESTAGENI

Nadomestno hormonsko zdravljenje poteka na več načinov: peroralno, transdermalno, v obliki vsadkov, vaginalnih obročev in nosnih razpršilcev.

Peroralno zdravljenje se odlikuje z dobrim prenašanjem in nizko ceno. Poznamo dve obliki zdravljenja. Pri sekvenčnem oz. zaporednem načinu poteka zdravljenje z estrogenom prvih 14 dni 28-dnevnega cikla, v drugi polovici pa dodajamo progesteron ali gestagene. Tak način zdravljenja je primeren za ženske v perimenopavznem obdobju. Kontinuirano, kombinirano zdravljenje z estrogenom in progesteronom skupaj pa je primerno za ženske nekaj let po zadnji menstruaciji, ki ne želijo vaginalnih krvavitv. Odmerek hormonov lahko individualno prilagajamo, predvsem pri ločenem dajanju estrogenov in progesteronov. Peroralno zdravilo se presnavlja v jetrih, zato se zveča tveganje za nastanek žolčnih kamnov in za zvišanje ravni trigliceridov v krvi (4).

Obliži so zelo primerni za ženske, kjer peroralno dani estrogeni povzročajo slabost. Primerni so tudi za tiste z zvišanimi ravnmi trigliceridov v krvi, žolčnimi kamni ali slabo absorpcijo in za kadičke. Nekateri tudi dokazujejo, da vplivajo na strjevanje krvi in na gostoto dojke pri mamografiji. Topični preparati vsebujejo bodisi samo estrogen bodisi kombinacijo estradiola z noretisteronom ali medroksiprogesteronom (5, 6).

Vaginalni preparati, ki vsebujejo vaginalno estrogensko kremo, so primerni za kratkotrajno uporabo pri atrofičnem vaginitisu. Dolgotrajnejša uporaba spodbudi endometrij, zato je potrebno dodajanje progesterona peroralno enkrat na četrletje (4).

STRANSKI UČINKI IN ZAPLETI KOMBINIRANEGA HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA Z ESTROGENI IN GESTAGENI

Vaginalne krvavitve so najpogostejši stranski učinki pri ženskah z ohranjeno maternico. Preprečimo jih z uvedbo kontinuiranega zdravljenja pri ženskah, ki so 2letni do 3 v menopavzi. Dodatek gestagenov povzroča napihnjenost, zastajanje tekočin in bolečine v dojkah. To težavo lahko premostimo z materničnim vložkom z dodanim levonorgestrelom (1).

Pri ženskah na hormonskem zdravljenju, ki v anamnezi nimajo **venske tromboze**, je tveganje zanjo minimalno zvečano; pojavi se pri približno 2 ženskah na 10.000 obravnavanih let.

Pobuda za zdravje žensk (*The Women's Health Initiative* – WHI) (7) je najprej ugotovila, da je pri ženskah, ki se zdravijo z nadomeščanjem hormonov, več **kardiovaskularnih zapletov**, zlasti v prvih dveh letih jemanja. Tej ugotovitvi so drugi ugovarjali, ker da so raziskavo napravili pri starejših ženskah, ki jih že v osnovi bolj ogrožajo kardiovaskularne bolezni. WHI je zato opravila dodatne raziskave na perimenopavznih ženskah in ugotovila, da jemanje estrogenov in gestagenov pri teh ženskah ne veča nevarnosti kardiovaskularne bolezni. V nadaljevanju so celo preverjali, ali hormonsko zdravljenje morda tudi preprečuje kardiovaskularne bolezni, vendar doslej zaključka še ni.

WHI je opozorila, da hormonsko zdravljenje zveča tveganje **možganske kapi**, posebej pri ženskah z drugimi nevarnostnimi dejavniki tveganja, kot so kajenje, debelost, sladkorna bolezen in zvišan krvni tlak; pomembno manj pa kap ogroža ženske, ki so redno telesno dejavne (4).

Rak materničnega telesa je v povezavi z neoponiranim delovanjem estrogena in je v časovni odvisnosti od trajanja zdravljenja. To tveganje zmanjšamo z dodajanjem gestagenov, v sekvenčni ali kontinuirani obliki. Tudi majhni estrogenski odmerki so povezani z zvečanim tveganjem. V novejšem času za oponiranje estrogenskemu delovanju endometrija lahko uporabljamo tudi maternični vložek z dodanim levonorgestrelom (4).

WHI, Analiza enega milijona žensk (*Million women study*) in številne druge raziskave poročajo, da je pri ženskah na estrogenskem zdravljenju **manj raka dojke**, kombinirano zdravljenje z gestageni pa grožnjo raka dojke veča (7–11).

Gestageni in progesteron vplivajo na preobrazbo estrogensko pripravljenega endometrija. Je pa razlika v vplivu na tkivo dojke in na endometrij. Verjetno različni gestageni različno večajo ogroženost z rakom dojke, najmanj pa po vsej verjetnosti mikronizirani progesteron. Nekatere raziskave so ugotovile, da je tveganje večje pri kontinuiranem zdravljenju, nekatere pa to zavračajo. Ker je v večini primerov zdravljenje namenjeno odpravljanju menopavznih težav, ki običajno ne trajajo več kot 5 let, 5-letno hormonsko zdravljenje po vsej verjetnosti ne veča ogroženosti z rakom dojke, tako da tak način zdravljenja lahko sprejmemo za relativno varnega.

Hormonskega zdravljenja ne priporočamo ženskam, ki imajo raka dojke v bližnjem sorodstvu. Hormonsko zdravljenje veča tudi število mastopatij. Že po kratkotrajnem hormonskem zdravljenju se tkivo dojke mamografsko zgosti, kar slabša občutljivost in specifičnost te preiskave. Posledica je večja psihološka in kirurška zbolewnost, saj se zveča število mamografsko

vodenih ali odprtih biopsij. Tovrstnih slabih posledic je manj pri estrogenem zdravljenju z majhnimi odmerki in pri transdermalnem načinu zdravljenja (4, 12, 13).

PRIPOROČENI NAČINI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA Z ESTROGENOM IN GESTAGENI

Za perimenopavzne ženske je primerno peroralno ali transdermalno ciklično dodajanje estrogenov s cikličnim dodajanjem gestagenov.

Pri perimenopavnih ženskah, nekadilkah, ki potrebujejo kontracepcijo, odmerjamo peroralno hormonsko kontracepcijo z majhnimi odmerki do menopavze, nato nadaljujemo s hormonskim nadomestnim zdravljenjem.

Ženskam, ki so 2 leti do 3 v pomenopavzi, priporočamo kontinuirano estrogeno-gestagensko peroralno ali transdermalno zdravljenje.

Ženskam, pri katerih menopavzni simptomi ne izzvenijo kljub ustreznemu peroralnemu hormonskemu zdravljenju, zamenjamo zdravljenje s transdermalno obliko in dodajamo progesteron.

Ženskam z odstranjeno maternico kontinuirano dajemo estrogene peroralno ali transdermalno (1).

DRUGI NAČINI ZDRAVLJENJA

Znano je, da **telesna dejavnost** manjša ogroženost s kardiovaskularnimi boleznimi, prav tako pa manjša zbolewnost za rakom dojke. V raziskavi kohorte je bila zbolewnost za rakom dojke pri tistih ženskah, ki so bile aktivne 1,25–2,5 ure na teden, za 18 % manjša kot pri neaktivnih (14).

Dolgotrajno jemanje **selektivnih modulatorjev estrogenskih receptorjev** preprečuje osteoporozo, manjša ogroženost z rakom dojke in materničnega telesa, ni pa učinkovito pri odstranjevanju vazomotoričnih simptomov. Tveganje za globoko vensko trombozo je enako kot pri konvencionalnem hormonskem zdravljenju (4).

Tibolon, sintetični steroid, se po peroralni aplikaciji pretvarja v 3 aktivne presnovke: estrogenski deluje na kosti, vagino in klimakterične simptome, medtem ko progesteronske in androgenske lastnosti preprečujejo stimulacijo endometrija. Klasificiran je kot selektivni tkivni regulator z estrogensko aktivnostjo. Učinkovito odpravlja klimakterične simptome in je v tem primerljiv z estrogenskim in kombiniranim estrogeno-progesteronskim zdravljenjem. Prav tako zdravi vaginalno atrofijo in odpravlja urogenitalne simptome. Veča kostno gostoto in deluje preventivno proti osteoporozi. Manj kot kon-

vencionalno estrogensko-progesteronsko zdravljenje pa večja občutljivost dojk in mastalgijo (15).

Pričakovane raziskave bodo usmerjene v:

- ugotavljanje optimalne kombinacije estrogenov in gestagenov,
- ugotavljanje klinično relevantnih razlik v delovanju različnih gestagenov na tkivo dojk in endometrija,
- ugotavljanje vloge hormonov na receptorje v možganih,
- analizo učinkovitosti androgenega zdravljenja,
- razvoj selektivnih modulatorjev estrogenskih receptorjev, ki bi bili učinkoviti pri odstranjevanju vazomotoričnih simptomov, ne da bi vplivali na endometrij in tkivo dojk.

ZAKLJUČKI

1. Ocenjeno tveganje raka dojk pri kombiniranem hormonskem zdravljenju je 1,3, kar je enako nekaterim drugim tveganjem (odlaganje prve nosečnosti v trideseta leta, čezmerna telesna teža, zgodnja menarha in pozna menopavza). Ocenitev tveganja je relativno težavna, ker ocene temeljijo na kohortnih in opazovalnih raziskavah ob anketnem zbiranju podatkov, ki so večkrat povezane s številnimi napakami.
2. Estrogen dobro odpravlja menopavzne simptome in ne večja ogroženosti z rakom dojk.
3. Nevarnosti kombiniranega hormonskega zdravljenja se hitro manjšajo po prenehanju zdravljenja.
4. Peroralno estrogensko-progesteronsko zdravljenje večja gostoto tkiva dojk pri mamografiji, kar manjša občutljivost in specifičnost te diagnostične preiskave. Ultrazvočna preiskava je uporabna dodatna preiskava.
5. Transdermalna aplikacija estrogenov ima manjši vpliv na gostoto tkiva dojk.
6. Večina žensk uporablja hormonsko zdravljenje za zmanjševanje vazomotoričnih simptomov. Ker za to ni potrebno dolgotrajno zdravljenje, so tudi stranski učinki in tveganja kombiniranega hormonskega zdravljenja majhni.

Za zaključek navajam strnjeno misel velikega strokovnjaka za menopavzo Rogeria Loba: »Ustrezna uporaba hormonov precej zmanjša skrb glede zvečanega tveganja za bolezni srca in ožilja ter raka na dojki. Ustrezna raba hormonov pa pomeni zdravljenje mlajših zdravih žensk, ki imajo menopavzne simptome, in tudi uporabo majhnih odmerkov hormonov in prehod na izključno estrogensko terapijo, kadar je to mogoče« (16).

LITERATURA

1. McVeigh E, Homburg R, Guillebaud J. Reproductive medicine and family planning. Oxford University Press, 2008: 103–23.
2. Gnath C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 6: 1359–65.
3. Daly E, Gray A, Barlow D et al. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307: 836–40.
4. Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 799–839.
5. Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Blankenstein MA, Merkus HMWM, Kroeks MVAM, et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (5): 1221–7.
6. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau & Estrogen and thromboembolism risk study group. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
7. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61–109.
8. One million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996–2000. *BJOG* 2002; 12: 1319–30.
9. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13 (9): 847–54.
10. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334–41.
11. Greiser CM, Greiser E, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: A meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 561–73.
12. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114 (3): 448–54.
13. De Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332–40.
14. Haveman-Nies A, de Groot LC and van Staveren WA. Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe: The SENECA study. *Age Ageing* 2003; 32: 427–34.
15. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International tibolone consensus group. *Maturitas* 2005; 51: 21–28.
16. Lobo RA. Appropriate use of hormones should alleviate concerns of cardiovascular and breast cancer risk. *Maturitas* 2005; 51: 98–109.