

Nadomestno hormonsko zdravljenje v meni - kdo, kaj, čemu in kako dolgo?

Marjetka Uršič-Vrščaj

It is never too late to start hormone replacement therapy - European Menopause Society

Vprašanje o domnevnem vplivu nadomestega hormonskega zdravljenja (NHZ) na nastanek in razvoj raka vzbuja dvom, ki zdravnike in njihove bolnice največkrat odvrta od tovrstnega zdravljenja. Ker pa poskus osvetlitve tega vprašanja ne more mimo nekaterih osnovnih podatkov, je nastal ta zapis. Vzroki za NHZ in njegovi učinki segajo na različna področja medicine, zato je pričujoči zapis lahko zgolj osnovna informacija. Za poglobljeno znanje priporočam v branje poleg nekaterih navedenih prispevkov priznanih slovenskih in tujih avtorjev še dodatno literaturo po lastni presoji.

UVOD

Mena ali klimakterij je obdobje med zrelostjo in starostjo, čas številnih bioloških, psiholoških in socioloških sprememb. V starem pomenu besede (gr. klimax-lestev, klimakter-klin na lestvi) kot nevarni stopnici na lestvi življenja najdemo odgovor na prenekatero sodobno vprašanje. Prvi zapis o vročinskih valovih pri pomenopavzalni ženski je nastal 1500 let pred našim štetjem v Egiptu. Prvo obsežno znanstveno delo o klimakteričnih motnjah je leta 1710 opravil Nemeč Titius. V angleškem medicinskem slovarju se je beseda klimakterij prvič pojavila leta 1730 - kot označitev moškega življenjskega obdobja in ne ženskega - primerno času, v katerem je nastala. Besedo menespausie - menopavza je njena izpeljanka - je leta 1816 prvi uporabil francoski ginekolog de Gardanne. Ob koncu 19. stoletja se je, kot drugod v medicini, tudi na tem področju pričelo obdobje hitrih sprememb in odkritij. Leta 1893 so zaradi klimakteričnih težav pri ženski prvič uporabili subkutano injekcijo ekstrakta jajčnika, leta 1896 pa prvič oralno obliko hormonov. Ne gre prezreti Roberta Wilsona, ki je leta 1966 objavil knjigo o nadomestnem zdravljenju z estrogeni, z naslovom *Feminine forever*. Knjiga je zaradi odmevnosti, ki jo je povzročila, pomenila v tovrstnem zdravljenju pravo revolucijo. V zadnjih desetletjih se je pojavila v strokovnih krogih težnja po posebni skrbi za ženske v klimakteriju in po menopavzi. Leta 1976 so v Franciji ustanovili Mednarodno zvezo za menopavzo, leta 1990 je bila ustanovljena Evropska zveza za menopavzo. V Sloveniji deluje Menopavzno društvo v okviru Ginekološke sekcije SZD.

Danes doživi menopavzo v razvitih deželah kar 95% žensk, po menopavzi pa živijo ženske v povprečju še 30 let.

Nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ) je nedvomno eden največjih napredkov medicine zadnjih 25 let. Vedno bolj postaja očitno, da je glavna korist NHZ predvsem v njegovih dolgoročnih učinkih, preprečevanju zlomov kosti zaradi osteoporoze in zmanjševanju kardiovaskularnih bolezni. Zakaj postaja NHZ vse pomembnejše? Razloga sta vsaj dva. Prvi je skrit v dejstvu, da se z daljšanjem življenjske dobe prebivalstva pomembno večja število starejših žensk. Zanimiva je primerjava: v kovinski dobi naj bi doživelo meno le približno 7% žensk, v obdobju rimske države 25%, danes pa doživi menopavzo v razvitih deželah kar 95% žensk. Po menopavzi živijo ženske danes v povprečju še 30 let. Podobni podatki veljajo tudi za Slovenijo.

Uspešno preprečevanje osteoporoze in kardiovaskularnih bolezni bi pomembno pripomoglo k zmanjševanju umrljivosti in invalidnosti zaradi teh bolezni, nenazadnje pa bi zmanjšalo stroške zdravljenja. Drugi vzrok temelji na domnevi, da nekatere ženske danes težje prenašajo klimakterične težave kot nekoč, predvsem zaradi spremenjenega načina življenja. NHZ je morda rešitev ali vsaj pomoč, zato se zanimanje in odločanje žensk za tovrstno zdravljenje v zadnjih letih občutno povečuje. Z novimi spoznanji o NHZ se počasi, a vztrajno, spreminja tudi dogma o veliki škodljivosti NHZ, nova spoznanja pa postopno sprejemata tako strokovna kot nestrokovna javnost.

IZRAZOSLOVJE IN NEKATERI EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Primerjava izsledkov objavljenih raziskav o NHZ je lahko zaradi nedosledno uporabljenih izrazov neustrezna. Upoštevač dogovor Evropskega združenja za menopavzo povzemamo: **menopavza** je zadnja mesečna krvavitev, ki jo ugotovimo šele retrogradno, po 12 mesecih amenoreje. Menopavza je odraz hipoestrogenskega stanja zaradi zmanjšane delovanja jajčnikov, ki ga spremljajo visoke vrednosti FSH. Starost, pri kateri večina žensk doživi menopavzo, je med posameznimi deželami in kontinenti zelo različna. V zahodnih državah je menopavza najpogostejša med 51. in 52. letom. Menopavza pri 55. letih je pozna, zgodnja menopavza je zadnje mesečno perilo pri 48. letih ali prej. Zgodnja menopavza nastane zaradi slabšega delovanja jajčnikov (primarno ali sekundarno zaradi druge bolezni), po zdravljenju druge bolezni (citostatiki, obsevanje) ali po kirurški odstranitvi jajčnikov. **Mena** ali **klimakterij**, tudi **perimenopavza**, se začne okrog 45. leta in je obdobje začetka, vrha in

upadanja klimakteričnih simptomov. Spremembe v perimenopavzi nastanejo zaradi slabosti rumenega telesca, anovulacij z občasno perzistentnimi folikuli in končnim upadanjem estrogenov. To vodi k izgubi centralno vodene estrogensko-progesteronske povratne zanke in nepravilnosti v hipotalamičnem centru, odgovornem za hormonsko in avtonomno regulacijo. Posledica so predvsem nihajoče povišane vrednosti FSH in klimakterični simptomi. Podoben proces pri moškem, moški klimakterij ali andropavza, je redkejši pojav in ni tako dramatičen kot pri ženski.

Predmenopavza je obdobje pred menopavzo. Najpogosteje se prične okrog 40. leta in se odraža predvsem v neravnovesju in ne v pomanjkanju spolnih hormonov.

Pomenopavza je obdobje po menopavzi in lahko traja mnogo let. V širšem pomenu besede so predmenopavzalne vse ženske, ne glede na starost, vse do menopavze, pomenopavzalne pa vse ženske po menopavzi, do svoje smrti. Estradiol je najpomembnejši estrogen v predmenopavznem obdobju, estron v pomenopavzi. Proizvodnja estrogenov v pomenopavzi je ekstraovarijska, izvira iz konverzije plazemskih androgenov. Stopnja pretvorbe v estron se z 1,4% v predmenopavzi zveča na 2,7% v pomenopavzi in je v soodvisnosti s telesno težo. Najpomembnejše spremembe spolnih hormonov po menopavzi obsegajo večje zmanjšanje celotne količine estrogenov kot androgenov, zmanjšanje estradiola za 90%, spremenjeno razmerje estradiol : estron v korist estrona in povečano tvorbo testosterona v jajčnikih. Ker imajo spolni hormoni tudi metabolno delovanje, vodi dolgotrajno znižanje k porušeni skeletni homeostazi (posledica osteoporoza in zlomi), lipoproteinski regulaciji (posledica ateroskleroza in kardiovaskularne bolezni) in neredko tudi k spremenjenemu psihičnemu stanju.

Večina žensk (50-85%) občuti vsaj enega ali največkrat nekaj klimakteričnih simptomov. Številke se med seboj razlikujejo, vendar ocenjujemo, da ima zelo resne težave približno 5% žensk, hude težave 30%, zmerne 35% in zelo blage klimakterične težave približno 30% žensk. Ugotovitev klimakterija pri bolnici, ki je stara okrog 50 let in ima značilne klimakterične simptome, ni težka. Po histerektomiji pogosto opažamo hitrejšo zmanjševanje delovanja jajčnikov, zato je določevanje estradiola in FSH v serumu v pomoč pri ugotavljanju hormonskega stanja bolnice. Pri ženskah z značilnimi klimakteričnimi težavami ugotavljanje estradiola in FSH v serumu največkrat ni potrebno. Kadar je diagnoza dvomljiva, je treba izključiti predvsem hipo- ali hipertiroidizem, nevrozo, skrito depresijo ali nosečnost.

ZGODNJA ALI PREHODNA ZNAMENJA USIHANJA SPOLNIH HORMONOV

Psihosomatske težave žensk v klimakteriju so vedno odraz tako endogenih kot eksogenih dejavnikov. Več kot 50% žensk zahodnih razvitih dežel trpi zaradi akutnih ali prehodnih simptomov mene. Večinoma ne trajajo do starosti in pogostnost strmo narašča pri ženskah okrog 50. leta. Za klimakterij so značilni predvsem vazomotorni simptomi (vročinski valovi, nočno potenje, palpitacije,

mrazenje), medtem ko se psihološke motnje (nespečnost, manjša zmožnost koncentracije, slabši spomin, manjša zmožnost odločanja, pomanjkanje samozaupanja in življenjske moči, strah, jokavost, razdražljivost, introvertiranost, tesnoba, depresivno razpoloženje) pojavljajo tudi v drugih obdobjih ženske, čeprav ne v tolikšni meri. Zdi se, da je izrazitost psihičnih sprememb večja predvsem pri ženskah s psihičnimi motnjami in travmami v preteklosti ali trenutnimi konfliktnimi situacijami v družini, na delovnem mestu ali v širši okolici.

Vazomotorni simptomi

Vročinski valovi so najpogostejše klimakterično znamenje pri ženskah zahodne Evrope. Zanimivo je, da 80% Japonk nima nikoli vročinskih valov, redki so tudi pri Indonezijkah in Mehikankah. Domnevajo, da je vzrok skrit v hrani, bogati z fitoestrogeni (npr. soja), ki nadomestijo vsaj del manjkajočih estrogenov. Vročinski valovi se pojavljajo predvsem v zgornjem delu telesa: glavi, vratu in trupu. Občutek vročine pogosto spremljajo palpitacije in nočno potenje. Pogosta posledica teh dogajanj so respiratorni infekti. Vročinske valove opisujejo ženske kot zelo neprijetne, predvsem na delovnem mestu, pri delu z ljudmi. Stopnjujejo jih vroča hrana in pijače, alkohol in visoka temperatura. Trajanje in pogostnost vročinskih valov sta lahko zelo različna: trajajo od nekaj sekund do 30 minut, v povprečju 4 minute, pojavljajo pa se lahko nekajkrat na uro ali le 1- do 2-krat dnevno. Pri večini žensk se prvi vročinski valovi pojavijo eno leto pred menopavzo in izzvenijo najpogosteje eno leto po njej. Pri 25% žensk njihova pogostnost in intenzivnost upadeta šele po petih letih, nekatere pa jih imajo tudi do 70. ali 80. leta.

Psihološke motnje

Povezava med psihološkimi motnjami v meni in padcem estrogenov in drugih spolnih hormonov je težko dokazljiva. Nastanek je najverjetneje večvzročen, v osnovi pa pogojen individualno in sociokulturno. Ženske zahodnih dežel se največkrat težko sprijaznijo z menopavzo, saj jim le-ta pomeni konec privlačnosti, lepote in mladosti in le redko uresničitev drugih življenjskih ciljev. Nasprotno pa je obdobje pomenopavze v nekaterih vzhodnih kulturah simbol časti, zato je pri analizi tovrstnih raziskav vsekakor potrebno upoštevati različne socialne, družbene in kulturne dejavnike. Kako bi lahko estrogeni vplivali na psihično počutje ženske? Domnevamo, da poteka vpliv preko nevrotransmiterjev, posebno serotonina, po več metabolnih poteh. Estrogeni zvišujejo vrednost serotonina vsaj na dva načina: povišujejo nastajanje serotonina in preko zniževanja monoaminoksidaze znižujejo njegov metabolizem. Zdi se, da pri nekaterih ženskah padec estrogenov oslabi tudi psihofizični odgovor na stres.

POZNE ALI STALNE POSLEDICE POMANJKANJA SPOLNIH HORMONOV

Za pozne ali stalne posledice pomanjkanja estrogenov je značilno, da se pojavijo po menopavzi ali kasneje v

življenju. Odražajo se v različnih delih telesa, večina ni povezanih z rodili, in mnoge prištevamo med bolezni.

Atrofija rodil

Padec estrogenov vpliva na nastanek atrofije vseh genitalnih organov, posebno maternice. Le v endometriju lahko zaradi pomanjkanja progesterona estrogeni iz celic maščobnega tkiva telesa povzročijo hiperplazijo ali celo karcinom. Najpogostjša znamenja atrofičnih sprememb nožnice so sprememba barve zaradi zmanjšane vaskularizacije, zmanjšana produkcija sluzi, spremembe v epitelnih celicah, zmanjšanje števila laktobacilov, zvišanje pH in povečanje števila streptokokov, stafilokokov in črevesnih bakterij. Najpogostejša klinična znamenja atrofije zunanjih spolnih organov so disparevnija, izcedek, kronični atrofični vulvitis, kravroza vulve in levkoplakija. Atrofične spremembe zajamejo tudi dojke, urogenitalni sistem (stresna in urgentna inkontinenca), kožo in lase.

Osteoporoza

sodi med tiste kasne posledice pomanjkanja estrogenov, ki povzročajo največjo zbolewnost. Osteoporoza je sistemska skeletna motnja, ki zmanjšuje kostno maso in gostoto, spremeni mikroarhitekturo kosti in zveča nagnjenost k zlomom zapestja, hrbtenice in kolka. Domnevajo, da estrogeni inhibirajo produkcijo lizosomskih encimov v osteoklastih, zmanjšajo dejavnost osteoklastov ter povečujejo delovanje osteoblastov. O delovanju progesterona ali androgenov na kost ni veliko znanega.

S stališča NHZ sta pomembni dve vrsti osteoporoze: pomenopavzalna in starostna. Pomenopavzalna osteoporoza se prične 5 do 7 let po menopavzi. Letna izguba kostne mase je pri večini žensk približno 2%, pri 25% žensk pa lahko doseže celo 6%. Kasneje v življenju se izguba kostne mase ponovno upočasni do 1% letno. Značilna za pomenopavzalno osteoporozo je izguba trabekularne kosti, za starostno pa izguba kortikalne kosti. Pri pomenopavzalni osteoporozi so najpogostejši zlomi vretenc in zapestja, pri starostni osteoporozi zlomi kolka.

Osteoporoza je bolezen, ki pogosto povzroča hude bolečine, trajno invalidnost in smrt. Razmerje incidence zlomov vratu stegenice med ženskami in moškimi, starimi 70 let, je 2-3:1, zlomov vretenc kar 6:1. Med 70-letnimi ženskami ima vsaka četrta zlom vsaj enega vretenca, med 80-letnimi skoraj vsaka. Najnevarnejši je zlom vratu stegenice. 5 do 25% bolnikov zaradi posledic umre, samo 20 do 50% bolnikov je po končanem zdravljenju še sposobnih skrbeti zase. Učinkovito zdravljenje in primerna dolgotrajna skrb za te bolnike je pomembna finančna obremenitev za vsako državo.

Aterosklerotične kardiovaskularne bolezni

Zbolevanje za aterosklerotičnimi kardiovaskularnimi boleznimi se pri

pomenopavzalnih ženskah pomembno zveča in zaradi teh bolezni umre več žensk kot zaradi vseh oblik raka. Koronarna bolezen je najpogostejša kardiovaskularna bolezen, združena z največjo smrtnostjo. Ženske z zgodnjo menopavzo so zaradi koronarne bolezni ogrožene bolj kot pa ženske z menopavzo pri 50 letih: pri ženskah, ki doživijo menopavzo pri 45 letih, je tveganje 1,3-krat večje, pri 35. letih pa kar 7,7-krat večje. Povečano zbolevanje je zelo verjetno posledica pomanjkanja estrogenov, ki pomembno vplivajo na številne mehanizme, ki so pomembni pri nastanku ateroskleroze, zlasti na metabolizem lipidov. Estrogeni vplivajo tudi na koagulacijo, ki je eden od ključnih korakov pri nastanku kardiovaskularnih bolezni.

NHZ V MENI

Cilj NHZ v meniju je obnoviti ali ohraniti predmenopavzalno stanje žensk v zgodnji folikularni fazi v čim bolj fizioloških mejah in tako izboljšati psihofizično počutje žensk. Če NHZ ni učinkovito, sta možnosti dve: ali ni uporabljeno najprimernejše zdravilo ali pa se za navidez klimakteričnimi težavami skriva druga bolezen.

Kljub vse številnejšim strokovnim člankom, naklonjenim NHZ, je odnos zdravnikov do tovrstnega zdravljenja še vedno razmeroma negotov, če ne celo odklonilen. Dosti zdravnikov še vedno dvomi o koristnosti NHZ, primerja NHZ z oralnimi kontraceptivi in se boji morebitnega kancerogenega delovanja in pritožb bolnic. Zato je sicer človeško razumljiva ne pa opravičljiva zavrnitev NHZ z znanimi besedami: "Za vsak primer raje ne..." ali celo: "Gospa, je pač treba potrpeti!" Brez resnejšega dvoma lahko zapišemo, da dobršen del žensk pri odločanju o NHZ ne dobi naklonjene podpore pri svojem zdravniku. Strah pred rakom, predvsem rakom dojk, pomanjkanje informacij o koristnosti zdravljenja in nesodobno napisana navodila, priložena hormonskim nadomestnim zdravilom, ki jih ženske zagotovo nikoli ne spregledajo, odvrtaajo od NHZ. Nekateri tuji senzacionalni t.i. medicinski članki, polni polresnic in neresnic, ki se vedno znova, kot zvezde repatice, pojavljajo v poljudnem tisku, dvom o koristnosti NHZ še dodatno okrepijo.

Res je, da je odstotek žensk, ki se odloči za NHZ, sicer višji, kot je bil pred leti, še vedno pa ni tolikšen, kot domnevamo, da bi bilo koristno. V zahodnoevropskih državah se za NHZ odloči v povprečju le nekaj več kot 10% žensk, največ v Nemčiji (25%), najmanj v Italiji (3%). Le 40-60% te

desetine žensk jemlje zdravila več kot eno leto in le 5-30% več kot pet let. Dejstvo je, da mnogo žensk prekine NHZ mnogo prezgodaj, da bi se odrazili ugodni učinki zdravljenja kasnih ali trajnih posledic mene, kot so osteoporoza ali aterosklerotične kardiovaskularne bolezni. NHZ prekinejo ženske največkrat po izboljšanju najtežjih simptomov zaradi ves čas prisotnega strahu pred negativnimi posledicami in le redko zaradi stranskih učinkov.

Mnogo žensk prekine NHZ mnogo prezgodaj, da bi se odrazili ugodni učinki zdravljenja kasnih ali trajnih posledic mene, kot so osteoporoza ali aterosklerotične kardiovaskularne bolezni.

Čeprav je mena naraven pojav, povzroči nemalokrat resne motnje, ki bi jih po mnenju nekaterih morali označiti kot znamenja bolezni. Prav opredelitev simptomov, povezanih s hormonskim primanjkljajem v času menopavze, kot znamenj bolezni je bistvena za spreminjanje razmerja do tega pojava. Kakor je povsem razumljiva zdravniška skrb pri drugih starostnih pojavih, kot so naglušnost, dalekovidnost, bolezni zob ali starostna sladkorna bolezen, je pomanjkanje spolnih hormonov v meni edino stanje v organizmu, kjer nadomeščanje ni samoumevno dejanje.

Čeprav v klimakteričnem obdobju upadejo vrednosti obeh spolnih hormonov, je padec estrogenov tisti dejavnik, ki pogojuje nastanek klimakteričnih simptomov in kasnih posledic mene.

Čeprav v klimakteričnem obdobju upadejo vrednosti obeh spolnih hormonov, je padec estrogenov tisti dejavnik, ki pogojuje nastanek klimakteričnih simptomov in kasnih posledic mene. Nadomeščanje estrogenov je zato poglavitni cilj NHZ, progestogene pa sočasno nadomeščamo le zaradi njihovega učinka na endometrij. Progestogeni namreč zaradi svojega antiproliferativnega delovanja (diferenciacija endometrija v sekretorni fazi) preoblikujejo nezaželeni proliferativni učinek estrogenov na endometrij. **Osnovno priporočilo Evropskega združenja za menopavzo je, da ženskam, ki so jim odstranili**

maternico in ki nimajo endometrioze, dodajamo samo estrogene, vsem drugim pa estrogene in progestogene. Androgene dodajamo pri NHZ le v posebnih primerih.

Farmacevtske tovarne naglo sledijo povečanemu zanimanju za NHZ s pripravo najrazličnejših nadomestnih hormonskih zdravil. Na voljo so številni učinkoviti preparati, izbira določenega zdravila pa je odvisna od različnih dejavnikov, nenazadnje tudi od znanja o njegovem delovanju in učinkovitosti. Zdravila, ki se najpogosteje uporabljajo v Sloveniji, navajamo po abecednem vrstnem redu v tabelah 1 do 4.

ODLOČITEV ZA NHZ IN IZBIRA PRIMERNEGA HORMONA

Naloga zdravnika je, da žensko seznanimo tako s koristnostjo NHZ kot z morebitnim tveganjem, ki je z njim povezano. Le na osnovi teh informacij se ženska lahko odloči za zdravljenje ali pa ga zavrne. Dokončna odločitev je vedno prepuščena ženski sami. Osveščenost bolnici zmanjšuje strah in ji, v primeru ugotovljenega tveganja za osteoporozo in aterosklerotične kardiovaskularne bolezni, olajša odločitev za dolgotrajnejše NHZ. Ko bolnico seznanimo s koristnostjo NHZ in možnimi nezaželenimi stranskimi učinki, prilagodimo zdravljenje individualnim potrebam.

Tabela 1. Estrogensko-progestogenski pripravki

Ime	Sestavine	Način uporabe		
Cyclo-Menorette	estradiolvalerat-levonorgestrel	zaporedno	oralno	ciklično
Cyclo-Progynova	estradiolvalerat-norgestrel	zaporedno	oralno	ciklično
Estracomb (TTS)	estradiol-noretisteron acetat	zaporedno	transdermalno	kontinuirno
Kliogest	estradiol-noretisteron acetat	kombinirano	oralno	kontinuirno
Premarin plus	konjugirani estrogenei-medrogeston	zaporedno	oralno	ciklično
Trisequens, Trisequens forte	estradiol-noretisteron acetat	zaporedno	oralno	kontinuirno

Tabela 2. Estrogenski pripravki

Ime	Sestavine	Način uporabe	
Estraderm TTS 25, 50, 100	estradiol	transdermalno	kontinuirno
Estrofem, Estrofem forte	estradiol	oralno	kontinuirno
Dienoestrol-Ortho	dienoestrol	vaginalno	
Ortho-Gynest	estriol	vaginalno	
Ovestin	estriol	vaginalno	
Premarin	konjugirani estrogenei	oralno	ciklično
Presomen	konjugirani estrogenei	oralno	kontinuirno
Progynova	estradiol valeriat	oralno	ciklično
Vagifem	estradiol	vaginalno	

Tabela 3. Progestogeni pripravki

Ime	Sestavine	Način uporabe
Dabroston	didrogesteron	oralno
Dugen	medroksiprogesteron	oralno
Endometril	linestrenol	oralno
Gestanon	alilestrenol	oralno
Orgametril	linestrenol	oralno
Primolut N	noretisteron	oralno
Provera	medroksiprogesteron	oralno
Provinon	mesterolon	oralno

Kateri estrogeni?

Za NHZ uporabljamo vedno le naravne estrogene, kot so estron, estradiol, estriol ali konjugirani estrogeni, ki so kemično identični estrogenom, sintetiziranim v telesu. Sintetični estrogeni, ki jih uporabljamo v kontracepcijskih tabletah in ki imajo močnejše delovanje, pa tudi več stranskih učinkov, za NHZ niso primerni. Ker je osnovni namen NHZ ustvariti okolje, čim bolj podobno naravnemu, je naravni estradiol zdravilo prve izbire. Ker se kristalni estradiol v tankem črevesu ne resorbira, mora biti kemično posebno pripravljen, mikroniziran. Nekateri naravni estrogeni, npr. estradiol-valeriat, postanejo aktivni šele po biotransformaciji v jetrih. V nespremenjeni obliki le majhen del estradiola doseže krvni obtok. 95% oralnega estradiola se metabolizira v jetrih, večinoma se spremeni v biološko manj aktivni estrogen, estron. Zaradi inaktivacije v črevesu se nekateri naravni estrogeni, kot so estron, estron sulfat in estriol, pogosto uporabljajo lokalno, vendar pa biološko niso dovolj aktivni, da bi preprečili osteoporozo ali kardiovaskularne bolezni. Druga skupina t.i. naravnih estrogenov so konjugirani estrogeni, destilirani iz urina brijih kobil. V severni Ameriki se zdravniki najpogosteje odločajo za konjugirane estrogene, medtem ko v Evropi uporabljamo predvsem pripravke z estradiolom ali estri naravnih humanih estrogenov. Podatek je pomemben predvsem zaradi primerjave izsledkov ameriških in evropskih raziskav, ki, skozi kritično oceno, temeljijo na uporabi ne povsem enakih preparatov.

Na splošno velja, da uporabljamo za NHZ najnižjo količino estrogenov, ki je učinkovita in zmanjšuje simptome. Če je učinek premajhen, strokovnjaki priporočajo postopno povečevanje, in ne takojšnje uporabe dvojnega odmerka. Priporočeni začetni odmerki so: 0,625 mg konjugiranih estrogenov ali 1-2 mg estradiola ali 50 mg obliži. Estradiol, estron in konjugirani estrogeni imajo enak fiziološki učinek in enako zdravilno vrednost. Estriol je šibak estrogen, ki ga najpogosteje uporabljamo pri manjših klimakteričnih težavah ali za lokalno zdravljenje urogenitalnih simptomov.

Tabela 4. Drugi hormonski pripravki

Ime	Sestavine	Način uporabe
Gynodian Depot	estradiol valeriat-prasteron enantat	injekcije
Livial	tibolon	oralno
Nolvadex	tamoksifen (trifeniletilen)	oralno

V odmerku enkrat dnevno praviloma ne povzroča endometrijske proliferacije in zato ne povzroča krvavitve iz maternice. Estriol ima minimalen metabolni učinek in ne preprečuje osteoporoze. Ginekolog se odloči za ustrezno zdravilo, ko oceni namen zdravljenja in rizične dejavnike ter upošteva naklonjenost ženske določeni vrsti zdravljenja.

Kateri progestogeni?

Progesteroni, progestini ali gestageni so skupno ime za vse steroide, ki jih uporabljamo kot nadomestilo za endogeni progesteron. Pri NHZ jih uporabljamo zaradi preprečevanja hiperplazije endometrija, do katere lahko pride zaradi delovanja estrogenov in ki lahko vodi v karcinom. Le v redkih primerih, ko so estrogeni kontraindicirani, uspešno uporabljamo samo progestogene, npr. pri zmanjševanju vročinskih valov. Sintetični progestogeni so dveh kemičnih razredov: derivati progesterona ali C21 steroidi (mikronizirani progesteron in didroprogesteron ali retroprogesteron) in derivati 19-nortestosterona. Naravni (kristalni) progesteron se pri oralni uporabi hitro metabolizira v jetrih in ima majhno biološko učinkovitost. Tudi za učinkovito delovanje mikroniziranega progesterona potrebujemo visoke doze, kar lahko povzroča neželjene stranske učinke. Naravni progesteron deluje antiandrogeno, medtem ko nekateri sintetični progestogeni, zlasti derivati testosterona, delujejo androgeno, predvsem glede vpliva na lipide in manj kot povzročitelji hirzutizma. Derivati progesterona so v osnovi 17-alfa hidroksiprogesteron ali C21 steroidi (medroksiprogesteron acetat, klomadinon acetat in ciproteron acetat). Ostali sintetični progestogeni (noretisteron, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, linestrenol, norgestim) so derivati 19-nortestosterona. Vsi testosteroni progesteroni se vežejo na progesteronske receptorje že pri nižji dozi kot sintetični derivati progesterona. Vežejo se tudi na androgenske receptorje, zato lahko povzročajo neželjene stranske učinke. Odgovora na vprašanje, kateri progestogen je najprimernejši, zaenkrat ni. Testosteroni progesteroni odsvetujejo pri hiperholesterolemiji in hiperandrogenemiji. Progesteroni

Na splošno velja, da uporabljamo za NHZ najnižjo količino estrogenov, ki je učinkovita in zmanjšuje simptome.

lahko povzročajo neželjene učinke, kot so bolečine v dojkah, slabosti, neredne krvavitve in spremembe razpoloženja. Stranske učinke največkrat zmanjšamo s spremembo progesterona, z nižjimi dozami ali jemanjem zdravil pred spanjem.

Kateri androgeni?

Glavni vir androgenov pri pomenopavzalni ženski sta jajčnika in nadledvični žlezi. Eksogene androgene dodajamo pri NHZ redko. V nizkih, nevirilizirajočih odmerkih delujejo androgeni sinergistično z estrogeni in zelo ugodno vplivajo na splošno počutje, večajo pa tudi željo po spolnosti.

Tibolon in tamoksifen

Sintetični steroid tibolon (Livial) je učinkovit predvsem pri vazomotornih motnjah. Uporablja se kontinuirno, ima majhen vpliv na endometrijo in pogosto povzroča amenorejo. Nekateri podatki kažejo, da je učinkovit pri zaščiti pred osteoporozo. Podatki o zaščiti pred kardiovaskularnimi boleznimi niso bili potrjeni. Nekateri izsledki eksperimentalnih in kliničnih raziskav kažejo, da je tibolon morda uspešno nadomestno hormonsko zdravilo prihodnosti: učinkovit v zmanjševanju zgodnjih in poznih posledic mene, hkrati pa antiproliferativno delujoč v edometriji in dojki. Tamoksifen (Nolvadex), ki je uspešno zdravilo predvsem pri pomenopavzalnih bolnicah z razširjenim rakom dojk, deluje estrogenu podobno (karcinom endometrija), v nekaterih primerih pa estrogenu nasprotno, antagonistično (zmanjševanje metastaz karcinoma dojke). Zaradi estrogenu podobnega učinka na osteoporozo in kardiovaskularni sistem bi bila protektivna učinkovitost pomemben dejavnik pri ženskah z rakom dojke po menopavzi. Nekatere raziskave kažejo, da tamoksifen zmanjšuje incidenco koronarne bolezni in kardiovaskularnih bolezni nasploh, ne le preko vpliva na lipide, temveč tudi preko antioksidacijskega delovanja in zniževanja vaskularne rezistence. Učinek je večji pri dolgotrajnejšem zdravljenju. Tamoksifen zmanjšuje izgubo trabekularne kosti, vendar se po 5 letih, kolikor navadno traja zdravljenje, učinek na kosti izgubi. Učinek tamoksifena na tveganje za zlome ni znan.

TABLETE, INJEKCIJE, OBLIŽI, KREME, VSADKI?

Oblika NHZ ključno vpliva na odločitev, ali bo ženska v resnici uporabljala predpisano zdravilo ali ne. Transdermalno zdravljenje je enakovredno oralnemu predvsem pri kratkotrajnem zdravljenju akutnih klimakteričnih simptomov. Pri dolgotrajnem zdravljenju zaradi zaščite pred kardiovaskularnimi boleznimi moramo upoštevati prednosti, ki jih z vplivom na metabolizem lipidov omogoča NHZ z estrogenskimi tabletami.

Uporaba nadomestnih hormonskih **tablet** je najpogostejša. Oralna oblika nadomestnih hormonov ima prednost

predvsem v možnosti hitrega prilagajanja dnevnega odmerka zdravil, slabost pa v hitrem metaboliziranju v jetrih, zato je potreben vsakodnevni in višji odmerek. Diastolični tlak zaradi vpliva angiotenzina pri nekaterih ženskah nekoliko upade, prehod hormonskih nadomestnih tablet preko jeter povzroči hitro povečanje HDL-holesterola in znižanje LDL-holesterola. Oba dejavnika znižujeta tveganje za aterosklerotične kardiovaskularne bolezni.

Nadomestni hormoni, ki jih **injiciramo**, se iz podkožja ali mišice resorbirajo v kri, vendar prehajajo skozi jetra v fiziološki dozi in ne spremenijo jetrnega metabolizma. Injekcije lahko uporabljamo mesečno ali vsake tri do štiri mesece, odvisno od željenega učinka. Pomankljivost NHZ v obliki

injekcij je, da količine hormonov v organizmu ni mogoče hitro spremeniti, prednost pa je, po mnenju nekaterih, v pogostem kontroliranju in spodbujanju ženske za NHZ.

NHZ uporabljamo tudi v obliki **subkutanih vsadkov** ali implantov. Hormoni se v kri izločajo postopno, nivo hormonov je stalen in traja do 6 mesecev. Med priljubljene oblike NHZ sodijo tudi **transdermalni obliži**, estrogenski ali v kombinaciji s progesteronom. Sproščanje hormonov v krvotok preko kože je v fizioloških mejah. Pri ženskah brez odstranjene maternice, ki uporabljajo samo estrogenske obliže, moramo NHZ priključiti tudi progesterone, najpogosteje v obliki tablet in v priporočenem ciklusu. Hormonske obliže je treba menjati vsake 3-7 dni. Če je potrebno zdravljenje prekiniti, se količina nadomestnih hormonov v organizmu zniža v kratkem času, podobno kot pri oralni uporabi. Ker transdermalno dodani estrogeni ne obremenjujejo jetrnega metabolizma, so priporočljivi predvsem pri ženskah z jetrnimi, biliarnimi in gastrointestinalnimi boleznimi. NHZ lahko uporabljamo tudi v obliki **kreme**, ki se prav tako uspešno resorbira skozi kožo. Lokalno NHZ je priljubljeno predvsem pri starejših ženskah. Pripravki za vaginalno uporabo so **kreme, supozitoriji in obročki**. Vaginalne estrogenske kreme so bile sprva namenjene lokalni uporabi pri atrofičnem vaginitisu in vulvitisu. Večina lokalnih pripravkov vsebuje biološko šibak estrogen estriol, ki ne ščiti pred osteoporozo in kardiovaskularnimi boleznimi. Če vsebuje krema aktivnejši estradiol, lahko koncentracija v krvi doseže ali prehodno celo preseže fiziološke meje. Nazalni razpršilci bodo verjetno pomembna oblika NHZ v prihodnosti, tako kot morda nekatere nove oblike, čim enostavnejše za rabo.

ESTROGENI IN PROGESTOGENI - HKRATI ALI ZAPOREDNO, S PREKINITVAMI ALI BREZ NJIH?

Manjkajoče spolne hormone pri ženskah v meni ali kasneje lahko nadomeščamo samo z eno vrsto hormonov, najpogosteje z estrogeni; govorimo o estrogenski **monoterapiji**. Kadar uporabljamo več hormonov, najpogosteje estrogene in progesterone, govorimo o **kombiniranem** NHZ. Nadomestne hormone lahko

Pri NHZ uporabljamo progesterone zaradi preprečevanja hiperplazije endometrija, do katere lahko pride zaradi delovanja estrogenov in ki lahko vodi v karcinom.

uporabljamo **ciklično**, z vmesnimi obdobji brez dodanih hormonov, ali ves čas, **kontinuirno**. Kontinuirno NHZ je po mnenju mnogih sodobnejše, enostavnejše in v nekaterih primerih bolj prilagojeno naravnim pogojem. Kombinirano NHZ lahko uporabljamo tako, da poleg estrogenov dodajamo ves čas tudi progesterogene (**kontinuirno kombinirano NHZ**), ali pa, podobno kot pri pravem mesečnem ciklusu, le v drugi polovici domnevnega ciklusa (**sekvencijsko kombinirano NHZ**). Estrogenska monoterapija je primerna le pri ženskah brez maternice in pri ženskah, ki so bile obsevane zaradi raka materničnega vratu, pri vseh drugih pa zaradi antiproliferativnega učinka progesterogenov uporabljamo kombinirano NHZ.

Način, ki se največkrat uporablja pri perimenopavzalnih ženskah, je t.i. kontinuirno sekvencijsko zdravljenje. Osnovna shema vključuje kontinuirno uporabo estrogenov, ki jim 10 do 14 dni dodajamo progesterogene, najpogosteje, zaradi lažjega pomnjenja, v začetku meseca. Nekatere tablete vsebujejo po progesteronskem dodatku namesto vmesnega obdobja brez tablet 6 tablet nižjega odmerka hormonov. Ciklično NHZ pri ženskah bliže menopavzi pogosto povzroči ponovne mesečne krvavitve, kar je pri starejših ženskah velikokrat nezaželeno. Vsekakor moramo na morebitne krvavitve žensko opozoriti in ji, če je to nezaželen pojav, predlagati drugačno rešitev. Nikoli pa ne bi smeli pozabiti, da prav vse krvavitve niso posledica trenutno delujočih hormonov. Ultrazvok in diagnostična abrazija sta primerna postopka za razjasnitev procesa. Pri ponovnih mesečnih krvavitvah, ki so nastale zaradi NHZ, je pomembno, da se s krvavitvami lahko ponovno pojavijo premenstrualni simptomi in boleče krvavitve. Kombinirano kontinuirno zdravljenje najpogosteje prepreči omenjene težave.

Pomenopavzalnim ženskam dve leti ali več po menopavzi največkrat priporočamo kontinuirno kombinirano zdravljenje, ki vzdržuje amenorejo. V prvih mesecih se lahko pojavljajo vmesne krvavitve, vendar je pri resnično pomenopavzalnih ženskah (12 mesecev ali več amenoreje) to redek pojav. Da bi se izognili mesečnim krvavitvam in stranskim učinkom progesterogenov, postaja vse bolj zanimivo ciklično NHZ s kontinuirno uporabo estrogenov in dodajanjem progesterogenov 12-14 dni le vsake tri do štiri mesece. Ne glede na prve ugodne podatke o minimalnem vplivu na endometrijo pa bo, predvsem zaradi nevarnosti endometrijskega karcinoma, za zanesljivejšo oceno takšnega načina zdravljenja potrebnih več podatkov in daljše opazovalno obdobje.

UČINKOVITOST NHZ V MENI

Preprečevanje klimakteričnih znamenj in simptomov

Kadar je vzrok klimakteričnih težav pomanjkanje estrogenov, bo zdravljenje z estrogeni omililo ali preprečilo večino simptomov. Pri 70% žensk NHZ prepreči

vazomotorne simptome po treh mesecih, pri ostalih ženskah pa jih omili; pri 10% bolnic nam to ne uspe, ker težave najverjetneje niso povezane s pomanjkanjem spolnih hormonov.

Preprečevanje in zdravljenje osteoporoze

Preprečevanje osteoporoze je, glede na objavljene podatke, z NHZ mogoče v 40-90%, odvisno od spremljajočih vzrokov za bolezen, mesta osteoporoze, estrogensko-progesteronske doze, trajanja NHZ, upoštevanja predpisanega zdravljenja in dodatnih ukrepov (kalcij, vitamin D, telesne vaje). NHZ z estrogeni je edina oblika zdravljenja, ki zmanjšuje incidenco zlomov zaradi pomenopavzalne osteoporoze. Estrogeni zvečajo kostno maso na vseh delih telesa. Učinek zdravljenja je odvisen od odmerka, in ne od načina dajanja (tablete, obliži, vsadki). Priporočeni dnevni odmerki uspešno preprečijo manjšanje kostne mase, nekateri najnovejši podatki pa kažejo, da so učinkoviti že manjši odmerki. Vendar pa mora NHZ za preprečevanje osteoporoze in osteoporotičnih zlomov trajati vsaj 10 do 15 let. Optimalno

zdravljenje z nadomestnimi spolnimi hormoni bi se moralo pričeti čimbolj zgodaj, takoj po menopavzi, in bi po mnenju nekaterih moralo trajati vse do smrti. Učinkovito preprečevanje zlomov zaradi osteoporoze terja pričetek NHZ najkasneje 15 let po menopavzi. Zdravljenje z estrogeni je uspešno tudi pri starejših ženskah več let po menopavzi s klinično izraženo osteoporozo. Pri teh bolnicah se kostna masa poveča do 5% in zmanjša tveganje za dodatne zlome. Pri zdravih odraslih ženskah, pri katerih je kostna gostota zmanjšana za več kot dve standardni deviaciji od povprečja, je priporočljivo preventivno NHZ.

Zaščita pred aterosklerotičnimi kardiovaskularnimi boleznimi

NHZ pri bolnicah z zgodnjo menopavzo je nujno zaradi preprečevanja koronarne bolezni. Glede na podatke večine sedanjih prospektivnih in retrospektivnih epidemioloških raziskav je preprečevanje koronarne bolezni z NHZ možna v 30-70%. NHZ zmanjšuje tveganje za kardiovaskularne bolezni pri debelih ženskah, pri ženskah s hipertenzijo in po prebolelem miokardnem infarktu. Tveganje za ponovni infarkt se po nekaterih podatkih zmanjša za 80%. Vpliv na cerebrovaskularne bolezni ni dokončno pojasnjen, zdi pa se, da se zmanjša le umrljivost zaradi teh bolezni, ne pa njihova incidenca. Učinek NHZ je odvisen predvsem od vrste estrogenov, načina uporabe, sočasno dodanih drugih hormonov in v manjši meri od odmerka. Oralni estrogeni, predvsem naravni in konjugirani, imajo ugodnejši vpliv na presnovo lipidov kot parenteralno uporabljeni estrogeni. Pri ženskah z normalnimi vrednostmi holesterola je transdermalno uporabljen estrogen glede presnove maščob manj učinkovit, pri ženskah s hiperholesterolemijo pa je njegov učinek večji. Učinek progesterogenov je nasproten

učinku estrogenov. Dodatek progestogena domnevno zmanjša učinke estrogenov, velikost vpliva pa je odvisna od vrste uporabljenega progestogena, odmerka, načina in trajanja uporabe obeh hormonov. Vpliv je manjši pri derivatih C21 progestogena in večji pri derivatih 19-nortestosterona. Najmanj zavira ugodne učinke estrogena mikronizirani progesteron.

NHZ ne povzroča povečane koagulabilnosti krvi, ne povečuje incidence venskih tromboembolij, ne vpliva na krvni tlak in izboljšuje presnovo glukoze. NHZ bi, glede na statistične analize, ženske z rizičnimi dejavniki za koronarne bolezni morale jemati vsaj pet let.

STRANSKI UČINKI NHZ

Nezaželjeni stranski učinki NHZ, ki so naštetih v tabeli 5, se pojavljajo pri manj kot 10 % žensk, in to največkrat zaradi le enega od uporabljenih hormonov. Prav bi bilo, da zdravnik žensko nanje opozori. Negativni stranski učinki izzvenijo že po nekaj mesecih sami od sebe, v kolikor jih nismo uspeli zmanjšati s spremembo odmerka ali z drugačnim načinom uporabe.

Tabela 5. Stranski učinki sestavin NHZ

Estrogeni	Progestogeni	Testosteronski progestogeni
slabost	utrujenost	akne, hirsutizem
povečanje telesne teže	disforija	nižji glas
zadrževanje vode	zmanjšana želja po spolnosti	znižanje HDL-holesterola
napetost dojk	hipomenoreja	povečan apetit in povečanje telesne teže
holestaza, holelitiaza	atrofija nožnice	degeneracija elastičnih vlaken v venah
povečan cervikalni izcedek	napetost dojk	
občutek teže v nogah, krči v nogah		

NHZ pa ima, kot kažejo novejši raziskave, tudi vrsto pozitivnih stranskih učinkov, med katere sodijo znižanje incidence Alzheimerjeve bolezni in njeno kasnejše pojavljanje ter znižanje incidence karcinoma širokega črevesa in rektuma.

ZAČETEK IN TRAJANJE NHZ

NHZ je treba pričeti takoj, ko ženska občuti težave, povezane s pomanjkanjem spolnih hormonov, če si zdravljenja želi in če ni kontraindikacij. Zdravljenje pričnemo tudi pri pomenopavzalnih ženskah brez klimakteričnih simptomov, ki si želijo NHZ zaradi nevarnosti osteoporoze in aterosklerotičnih kardiovaskularnih bolezni in pri katerih ni kontraindikacij. Zdravljenje klimakteričnih simptomov traja nekaj let (3-5 let). Zgolj kratkotrajno, nekajmesečno NHZ ni uspešno, ker se klimakterični simptomi pogosto ponovijo. Po 5 letih NHZ je primerno ponovno pretehtati dejavnike za in proti. Švedsko zdravniško društvo priporoča varno NHZ do 8 let,

Evropsko društvo za menopavzo do 7 let, vendar enotnega mnenja o trajanju NHZ dlje kot 5 let ni. Za preprečevanje osteoporoze naj bi NHZ trajalo 10 let in več, za preprečevanje aterosklerotičnih kardiovaskularnih bolezni pa deluje najverjetneje zaščitno že 5-letno NHZ.

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE ZA NHZ

Seznam indikacij in kontraindikacij za NHZ, ki je bil sprejet na konferenci Evropskega združenja za menopavzo leta 1995, je prikazan v tabelah 6 in 7. Med nove indikacije za NHZ uvrščajo tudi migreno, kajenje, debelost, nepokretnost, arterijsko hipertenzijo, Alzheimerjevo bolezen in sekundarno zaščito pri cerebrovaskularnem inzultu. NHZ ni kontraindicirano pri bolnicah z varikozo ali flebitisom, bronhialno astmo, epilepsijo, otoskleroza, tetanijo, multiplo skleroza ali sistemskim lupusom eritematodesom.

PREISKAVE IN KONTROLIRANJE BOLNIC Z NHZ

Pred pričetkom NHZ je pri vsaki ženski treba odvzeti anamnezo, opraviti splošni pregled, pregled dojk in ginekološki pregled z odvzemom citološkega brisa (PAP). Pri ženskah z NHZ jemljemo citološke brise v skladu s priporočili, ki so sprejeta za vse ženske, enako velja za mamografijo. Na začetku NHZ je rentgensko slikanje dojk priporočljivo, nujno pa v primeru, ko to zahtevajo

Tabela 6. Indikacije za NHZ

- vročinski valovi, potenje in palpitacije
- urogenitalna atrofija: genitalna atrofija, inkontinenca, rekurentne infekcije sečil
- perimenopavzalne ciklične motnje
- druge klimakterične težave in simptomi: utrujenost, depresivno razpoloženje, bolečine v sklepih in kosteh, atrofija kože, ustne sluznice in oči
- ovarijska disfunkcija in hude oligomenoreje pri adolescentkah
- prezgodnja menopavza (obojestranska ooforektomija, kemoterapija, obsevanje ali prezgodnje zmanjšanje delovanja jajčnikov)
- kostna masa, znižana za 1 SD glede na starost
- zlomi kosti zaradi osteoporoze
- prebolele kardiovaskularne bolezni (miokardni infarkt)
- rizični dejavniki za aterosklerotične kardiovaskularne bolezni (diabetes, hipertenzija, kajenje, družinska obremenitev z boleznimi srca, družinska hiperlipidemija)

Tabela 7. Kontraindikacije za NHZ

- krvavitev iz nožnice neznanega vzroka
- aktivna resna bolezen jeter
- akutna globoka venska tromboza
- akutna trombembolična bolezen
- pravkar preboleli rak dojk (izjeme)
- pravkar preboleli karcinom endometrija (izjeme)
- endometrioza (NHZ z estrogeni, brez progestogenov)
- kongenitalne bolezni metabolizma lipidov (izjeme)

splošna priporočila o zgodnjem odkrivanju raka dojk. Če izvid kliničnega pregleda dojk ni sumljiv, lahko z NHZ pričnemo še pred opravljeno mamografijo.

Prvi kontrolni pregled bolnice opravimo zaradi morebitnih stranskih učinkov po treh mesecih, kasneje pa vsakih 6-12 mesecev, vključno z ginekološkim pregledom, pregledom dojk, merjenjem telesne teže in krvnega tlaka. Del pregleda mora biti namenjen tudi pogovoru z bolnico. Pri dolgotrajnem zdravljenju kontrolni pregledi vključujejo ginekološki pregled, pregled dojk in mamografijo enkrat letno. Ugovor, da je ocenjevanje mamografskih slik pri ženskah z dolgotrajnim NHZ težje in manj zanesljivo kot sicer, po mnenju večine strokovnjakov ne drži.

NHZ IN RAK

Kljub dokazanemu ugodnemu učinku NHZ pri preprečevanju menopavzalnih simptomov, osteoporoze in kardiovaskularnih bolezni je še danes mnogo zdravnikov, ki jih skrbi možna povezava med hormonsko terapijo in rakom. Problem te morebitne povezave lahko strnemo v dve vprašanji:

- Ali lahko z NHZ vplivamo na vznik določene vrste raka?
- Ali lahko pri bolnicah, ki so že bile zdravljene zaradi raka, z NHZ vplivamo na ponovitev in bolj malignen potek bolezni?

Odgovor na ti vprašanji bomo poskušali podati v naslednjih dveh prispevkih.

Literatura

1. Andolšek L. Menopavza - konec in začetek nekega obdobja. Zdrav Vestn 1994; 63:585-5.
2. Bebar S, Uršič-Vrščaj M. Advantages and disadvantages of hormone replacement therapy. Radiol Oncol 30:3,210-213,1996
3. European Consensus Development Conference. Montreaux, Switzerland, 1996.
4. Keber I. Preventiva koronarne bolezni s hormonskim nadomestnim zdravljenjem po menopavzi. Zdrav Vestn 1994; 63: 603-7.
5. Kocijančič A. Pomenopavzalna osteoporoza. Zdrav Vestn 1994; 63: 595-602.
6. K-U. Hollihn. Hormone replacement therapy and the menopause. Schering AG, 1997.
7. Practical guidelines for general practitioners. Bray-on-Thames, Maidenhead, UK, 1995.
8. Meden-Vrtovec H. Obravnava žensk v klimakteriju. Zdrav Vestn 1994; 63: 587-94.
9. Meden-Vrtovec H Pinter B, Andolšek-Jeras L et al. Perimenopavzalna znamenja pri 45-54 let starih ženskah v Sloveniji. ZV 1994; 63:609-12.

■