

## **PRAKTIČNE PREPORUKE ZA HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE U PERI- I POST-MENOPAUIZI**

### **HORMONE REPLACEMENT THERAPY – PRACTICAL RECOMMENDATIONS**

**Preporuke Stručne radionice Međunarodnog društva za menopauzu, veljača 2004.  
Recommendations of the workshop of International Menopause Society, February 2004**

*Henry Burger, Australija; David Archer, SAD; David Barlow, Velika Britanija; Martin Birkhäuser, Švicarska;  
Joaquim Calaf-Alsina, Španjolska; Marco Gambacciani, Italija; Andrea Genazzani, Italija; Peyman Hadji, Njemačka;  
Ole Erik Iversen, Norveška; Herbert Kuhl, Njemačka; Rogerio A. Lobo, SAD; Thierry Maudelonde, Francuska;  
Manuel Neves e Castro, Portugal; Morris Notelovitz, SAD; Santiago Palacios, Španjolska; Tomas Paszkowski, Poljska;  
Eitan Peer, Izrael; Amos Pines, Izrael; Goran Samsioe, Švedska; John Stevenson, Velika Britanija;  
Sven Skouby, Danska; David Sturdee, Velika Britanija; Tobie de Villiers, Južna Afrika;  
Malcolm Whitehead, Velika Britanija; Olavi Ylikorkala, Finska*

#### **Uvod**

Ove preporuke savjeti su liječnicima praktičarima o prikladnoj primjeni estrogenskog i gestagenskog liječenja žena u peri- i post-menopauzi. To su preporuke sa sastanka međunarodno priznatih stručnjaka, održanog u veljači 2004. Oni su kritički razmotrili rezultate nedavnih kliničkih ispitivanja, čiji su zaključci doveli do znatnih nejasnoća i uznemirenosti među ženama i njihovim liječnicima.

Ta ispitivanja, posebice randomizirana, kontrolirana ispitivanja kontinuiranoga kombiniranog hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL-a) u okviru Inicijative za zdravlje žena Sjedinjenih Država (*Women's Health Initiative* – WHI) omogućila su procjenu dobrobiti i rizika, koji su uključeni u ove preporuke. Pozornost treba obratiti na razlikovanje apsolutnog i relativnog rizika i dobrobiti, što je izraženo kao povećani odnosno smanjeni postotak apsolutnoga rizika (npr. utvrđeno 26-postotno povećanje relativnog rizika od karcinoma dojke u WHI zapravo je apsolutno povećanje od četiri slučaja karcinoma dojke u tisuću žena liječenih tijekom pet godina, odnosno manje od jednog dodatnog slučaja na tisuću žena u godinu dana liječenja).

Žene srednje životne dobi često se obraćaju liječnicima tražeći informacije o hormonskome nadomjesnom liječenju zbog tipičnih simptoma u menopauzi kao što su navale vrućine, znojenje, nesanica, suhoća rodnice ili učestalo mokrenje. Čak 75 posto žena u menopauzi ima jedan ili više takvih simptoma. Oni su izravna posljedica smanjenja razine estrogena. Stoga je liječenje estrogenom logično; zbog njegove učinkovitosti to je i liječenje izbora. Estrogeni također poboljšavaju raspoloženje, podižu zadovoljstvo i kvalitetu življenja. U žena u postmenopauzi sprečavanje gubitka koštane mase i smanjenje rizika od prijeloma utvrđeno je u randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

#### **Indikacije za HNL**

##### **Simptomi menopauze**

Hormonskim nadomjesnim liječenjem (HNL-om) mogu se ublažiti poremećaji autonomnoga živčanog sustava kao što su navale vrućine, znojenje, nesanica i palpitacije. Ostali simptomi, kao što su umor, razdražljivost, uznemirenost i depresivno stanje mogu se poboljšati. Na taj se način održava kvaliteta življenja. Gestageni mogu pojačati odnosno smanjiti djelovanje estrogena.

##### **Urogenitalna atrofija**

Atrofične promjene urogenitalnoga trakta i njihove posljedice (npr. suhoća rodnice, dispareunija, učestalo mokrenje i potreba za mokrenjem) poboljšavaju se primjenom estrogenskoga liječenja.

Kad se propisuju *isključivo* za liječenje navedenih simptoma, pripravci za lokalno (vaginalno) liječenje u niskim dozama liječenje su izbora.

##### **Sprečavanje i liječenje osteoporoze u postmenopauzi**

Nužne ali nedostatne mjere u prevenciji i liječenju osteoporoze u menopauzi uključuju redovite vježbe opterećenja, prestanak pušenja, odgovarajući unos kalcija i osiguranje normalnih razina vitamina D.

Estrogeni sprečavaju gubitak koštane mase u postmenopauzi i smanjuju rizik za prijelome (kao što su pokazala randomizirana, kontrolirana ispitivanja).

Neki gestageni pojačavaju djelovanje estrogena.

Niske doze HNL-a sprečavaju gubitak koštane mase kralježnice i koštane mase kuka u starijih pacijentica kao i žena koje su nedavno u postmenopauzi. Pokazalo se da uobičajene doze HNL-a, osim toga, smanjuju rizik za prijelom kralježnice, kuka i podlaktice.

U žena liječenih HNL-om zbog simptoma menopauze, učinak na koštanu masu glavni je dodatni dobitak.

HNL može biti početno rješenje za sprečavanje osteoporoze i smanjeni rizik od prijeloma u žena bez simptoma pri značajno povećanu riziku od prijeloma. Takvo bi liječenje bilo prva faza dugoročnoga programa, koji može uključiti primjenu selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM-ova) i/ili bisfosfonata i teriparatida, kada su indicirani.

### Prijevremena menopauza

Prijevremena menopauza povezana je s ubrzanim povećanjem rizika od osteoporoze i vjerojatno od koronarne bolesti srca. Ženama u prijevremenoj menopauzi trebalo bi propisati HNL najmanje do prosječne dobi za menopauzu (51 godina).

### Ostali učinci

Povećanje tjelesne težine uočeno u žena u postmenopauzi povezano je sa starenjem i ne odnosi se na primjenu HNL-a. Povećanja tjelesne težine manje su izražena u žena na HNL-u.

Smanjeni libido može se poboljšati već samim estrogenom, ali u žena podvrgnutih ovarijektomiji, posebice, nužno je dodavanje androgena, primjerice testosterona. Uloga androgena u žena koje nisu bile podvrgnute ovarijektomiji nije razjašnjena.

Estrogeni usporavaju razvoj ateromatoznih plakova u ovarijektomiziranih istraživanih primata. Kliničke su studije pokazale pozitivne učinke estrogena na kardiovaskularne čimbenike rizika i održavanje normalne funkcije krvnih žila prije pojave ateroskleroze.

Učinak različitih gestagena na funkciju krvnih žila nije razjašnjen. Postoje preliminarni podaci na temelju eksperimenata *in vitro* i *in vivo* koji pokazuju da različiti gestageni (npr. medroksiprogesteron-acetat, MPA, nasuprot noretisteron-acetata, NETA) mogu imati različite učinke na krvožilni sustav.

U slučaju prethodno postojeće kardiovaskularne bolesti (bilo subkliničke ateroskleroze ili anamneze angine pektoris odnosno infarkta miokarda), uvođenje HNL-a može ubrzati povećanje rizika za kardiovaskularne događaje u prvoj godini liječenja, posebice u žena više godina nakon menopauze. Sadašnji raspoloživi podaci pokazuju da HNL nije pogodno u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti srca. Ako u takvih pacijentica nastupe teži simptomi menopauze, mogu se uzeti u obzir niske doze HNL-a.

### Alternativa HNL-u

U slučaju nepodnošenja ili kontraindiciranosti estrogenskoga liječenja, mogu se uzeti u obzir alternativna liječenja.

Neki biljni ekstrakti mogu poboljšati simptome menopauze, premda takva poboljšanja mogu biti slična onima uočenim u slučajevima s placebom. Neki ekstrakti sadržavaju značajne količine tvari s estrogenskim svojstvima

(fitoestrogena), čije djelovanje nije dovoljno istraženo. Ni organski ni biljni ekstrakti nisu odgovarajuće alternative za HNL.

Fitoestrogeni mogu usporiti gubitak koštane mase, ali nije utvrđen smanjeni rizik od prijeloma.

Alfa-adrenergički agonisti, kao što je klonidin, donekle su učinkoviti pri ublažavanju navala vrućine.

Visoke doze gestagena (5–10 mg NETA, 20–40 mg MPA ili meggestrol-acetata na dan) učinkovito smanjuju navale vrućine. Dugoročno djelovanje, uključujući i učinke na dojk, nije utvrđeno.

Tibolon je sintetički steroid opisan kao predlijevak s gestagenim, androgenim i estrogenim djelovanjem. Ublažava simptome menopauze i štiti kosti, ali zasada nije utvrđeno da smanjuje rizik od prijeloma.

Neuroaktivni lijekovi, npr. selektivni inhibitori serotonskih receptora (SSRI), mogu ublažiti vazomotorne simptome umjerenom učinkovitošću. Mogu se uzimati tijekom kraćih razdoblja kad je HNL kontraindicirano ili kad je poželjna alternativna terapija, kao u pacijentica sa simptomima nedostatka estrogena koje su liječene zbog karcinoma dojke. Liječnici koji ih propisuju moraju voditi računa o mogućim nuspojavama takvih lijekova i o potrebi postupnog ukidanja njihove primjene.

Novija izvješća upućuju da gabapentin smanjuje navale vrućine.

Bisfosfonati se mogu primijeniti u liječenju osteoporoze, posebice u starijih žena u postmenopauzi s anamnezom osteoporotičkog prijeloma. U mlađih žena u postmenopauzi njihovi dugoročni učinci još nisu dovoljno istraženi. Nema podataka koji pokazuju smanjenje rizika za prijelom kuka u mlađih žena u postmenopauzi (<65 godina) liječenih bisfosfonatima.

SERM-ovi su odobreni u svrhu sprečavanja i liječenja osteoporoze kralježnice žena u postmenopauzi. Nije utvrđeno da smanjuju rizik za prijelome kuka. U žena u ranoj postmenopauzi, SERM-ovi ne mogu ublažiti klimakterijske simptome. Štoviše, mogu ih i pogoršati. Preliminarni rezultati pokazuju da mogu smanjiti rizik od karcinoma dojke.

### Primjena gestagena

U žena s očuvanom maternicom i liječenih estrogenima, gestagene bi trebalo primijeniti radi zaštite endometrija. Inače, oni nisu potrebni u žena koje su bile podvrgnute histerektomiji.

Gestageni se primjenjuju radi zaštite endometrija kada se primjenjuje liječenje čistim estrogenima. Sporadično su endogene estrogenske razine utvrđene u pre- i perimenopauzi kad *corpus luteum* ne funkcionira odnosno neprimjereno funkcionira. Višak je endogenog estrogena nađen i u pretelih žena u postmenopauzi. Zajedno s produljenom primjenom estrogena bez istodobne primjene gestagena, ta su stanja povezana s povećanim rizikom od hiperplazije i/ili karcinoma endometrija. Gestagen, koji se propisuje sekvencijski ili kontinuirano kao komponenta HNL-a, sprečava hiperplaziju i karcinom endo-

metrija. Zaštita od hiperplazije endometrija u pacijentica liječenih HNL-om može se postići samo sekvencijskim ili kontinuiranim davanjem gestagena. U slučaju sekvencijskoga liječenja, gestagen treba davati u odgovarajućoj dozi tijekom 10–14 dana svakoga mjeseca. Postoje podaci o dugotrajnoj zaštiti endometrija pomoću gestagena dugog ciklusa (svaka tri mjeseca po 14 dana), no ti podaci nisu dosljedni. Intrauterina primjena nije primjerenom istražena.

Čisti estrogen u niskim dozama ne preporučuje se zbog povećanoga rizika od hiperplazije endometrija i karcinoma endometrija.

Gestageni ne pružaju zaštitu od karcinoma dojke i mogu povećati rizik u usporedbi sa samim estrogenom.

### Kontraindikacije

U pravilu, HNL ne bi trebalo propisivati u ovim slučajevima:

- dijagnosticirani karcinom dojke ili sumnja na njega, odnosno karcinom dojke u anamnezi;
- poznati maligni tumori ovisni o estrogenu ili sumnja na njih (npr. karcinom endometrija);
- nerazjašnjeno genitalno krvarenje;
- neliječena hiperplazija endometrija;
- prethodna idiopatska ili aktualna venska tromboembolija (tromboza dubokih vena, plućna embolija);
- aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina pectoris, infarkt miokarda);
- neliječena hipertenzija;
- aktivna bolest jetre;
- poznata preosjetljivost na aktivne sastojke odnosno na neke od pomoćnih tvari;
- porfirija kutanea tarda (apsolutna kontraindikacija).

### Početak liječenja

U načelu, HNL treba započeti kad se pojave simptomi menopauze.

### Perimenopauza

Liječenje diktira tip simptoma. Hormonsko liječenje obuhvaća:

- Gestagene tijekom druge polovice ciklusa, ako su mensturuacijske smetnje glavni simptom;
- HNL, ako su nastupili vazomotorni simptomi ili ako je potrebna regulacija ciklusa;
- oralna kontracepcijska sredstva (poželjno u niskim dozama), ako je kontracepcija također potrebna.

Tijekom perimenopauze, endogeni estrogenu mogu se stvarati neredovito. Sekvencijske pripravke, koji bi poželjno trebali biti najčešće gestagenski, trebalo bi odabrati kako bi se postignula pravilna krvarenja. Poslije se može preporučiti kontinuirano kombinirano estrogensko-gestagensko liječenje tijekom kojega nema krvarenja. Kad

se sa sekvencijskoga liječenja prelazi na kontinuirano-kombinirano HNL, što treba učiniti pri kraju ciklusa, odnosno nakon prestanka krvarenja, glavna bi svrha trebala biti zadovoljenje ovih kriterija:

- Pacijentica je vjerojatno u postmenopauzi (dob  $\geq 50$  godina);
- U pacijentice su postignuta pravilna krvarenja i nema neurednih krvarenja tijekom uzimanja sekvencijskog HNL-a;

ili

- pacijentica nije imala krvarenja tijekom sekvencijskog HNL-a.

Najviše metaboličkih promjena, npr. povećana koštana resorpcija, počinje tijekom perimenopauze.

### Postmenopauza

Rano uvođenje HNL-a u pacijentica sa simptomima menopauze veoma je važno. Ono omogućuje ublažavanje simptoma menopauze i štiti od posljedica nedostatka estrogena.

### Preporuke za doziranje HNL-a

Doza estrogena treba biti najniža potrebna doza kako bi se učinkovito ublažili simptomi. Preporučene početne doze uključuju:

- 0,5–1 mg 17 beta-estradiola;
- 0,3–0,45 mg konjugiranih konjskih estrogena;
- 37,5  $\mu$ g transdermalnoga estradiola (naljepak);
- 0,5 mg estradiolskoga gela;
- 150  $\mu$ g intranazalnoga estradiola.

Simptome treba ponovno procijeniti nakon 8–12 tjedana liječenja i dozu po potrebi prilagoditi. U otprilike 10 posto pacijentica može biti potrebna viša doza. Potrebu za višim dozama treba ponovno procijeniti od vremena do vremena te smanjiti dozu u slučaju gdje je to moguće. Žene s prijevremenim prestankom funkcije jajnika mogu imati potrebu za višim dozama nego starije žene u menopauzi. U mlađih žena često su primjereni kombinirani kontracepcijski pripravci.

### Duljina liječenja

Duljina HNL-a zasniva se na indikacijama.

Ispravnost indikacije, doza i tip HNL-a trebaju se ponovno evaluirati svake godine.

Potreba za kontinuiranim liječenjem zbog ublažavanja simptoma u menopauzi može se utvrditi samo u slučaju privremenoga prekida liječenja. Općenito, ona se može razmotriti nakon 2–3 godine. Ako se simptomi ne pojave ponovno, HNL ne treba ponovno uvesti.

Zbog prevencije odnosno liječenja samo osteoporoze učinkovito je dugotrajno liječenje. HNL može biti primjerena početna mogućnost u mlađih žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od osteoporoze, koju poslije može slijediti primjena SERM-ova i/ili bisfosfonata.

Slično tome, dugotrajno liječenje, uobičajeno vaginalno, može biti nužno radi kontinuirana ublažavanja simptoma urogenitalne atrofije.

### Načini primjene

Neoralna primjena ima određenih prednosti i nedostataka. Zbog izostanka utjecaja na jetru, neoralna primjena može se odabrati u žena s hipertrigliceridemijom, jetrenom bolešću, migrenskim glavoboljama i povećanim rizikom od venske tromboze.

Niske doze vaginalno primijenjena estrogena preporučuju se ženama koje imaju samo simptome urogenitalne atrofije. Neke žene na sistemskom liječenju i dalje imaju urogenitalne simptome, te se njima preporučuje dodatno vaginalno liječenje. U žena s očuvanom maternicom koje uzimaju vaginalni estrogen, treba u obzir uzeti potrebu praćenja odnosno procjene stimulacije endometrija svake godine.

### Praćenje liječenja

Prije početka liječenja valja uzeti anamnezu i načiniti fizikalni pregled te izmjeriti tjelesnu težinu i krvni tlak. Uzimanje anamneze treba biti ciljano, posebice s obzirom na moguće indikacije i kontraindikacije za HNL, uključujući simptome menopauze, pojavu zadnje menstruacije, trajanje i druge značajke menstrualnog ciklusa, osobnu i/ili obiteljsku anamnezu prijeloma zbog osteoporoze, anamnezu venske tromboembolije, karcinoma dojke i kardiovaskularne bolesti. Na osnovi toga treba obaviti dodatne pretrage. Pacijentice treba ponovno vrednovati svake godine.

Dodatne pretrage koje mogu biti potrebne obuhvaćaju:

Mamografiju (učestalost prema smjernicama u pojedinim zemljama): u nekih se žena može pojaviti povećana mamografska gustoća, osobito u slučaju viših doza kontinuirano-kombiniranoga HNL-a. Kako bi se u takvih pacijentica izbjegle dijagnostičke poteškoće, valja uzeti u obzir prekid HNL-a tijekom 2–4 tjedna prije mamografije.

Vaginalni ultrazvuk i/ili biopsija endometrija:

- Pacijentice na kontinuirano-kombiniranome HNL-u često krvare tijekom prvih 3–6 mjeseci liječenja. Ako se krvarenje nastavi i nakon tog razdoblja ili ako je prekomjerno odnosno produljeno, nužna je odgovarajuća pretraga u skladu s praksom u svakoj pojedinoj zemlji.
- Abnormalna vaginalna krvarenja u pacijentica na sekvencijskom HNL-u iziskuju pretrage. U pacijentica na sekvencijskome HNL-u, koje nemaju krvarenja, pretrage nisu nužne.

Mjerenje koštane gustoće prema smjernicama u svakoj pojedinoj zemlji.

Indikacije za HNL treba ponovno razmotriti na godišnjim kontrolnim pregledima (vidi Trajanje liječenja). Dalje smanjenje doze može se uzeti u obzir ako se nastavlja HNL-om. U žena s visokim rizikom za osteoporozu i

osteoporotičke prijelome osteoporozi valja nastaviti rješavati neovisno o liječenju menopauze.

### HNL i karcinom

Spolni steroidi utječu na ponašanje neoplazmi na različite načine. Dok je dugotrajnom primjenom HNL-a rizik od kolorektalnoga karcinoma smanjen, rizik od dijagnoze karcinoma dojke može biti povećan. Većina žena, međutim, strahuje više od karcinoma dojke nego od ostalih karcinoma, a to utječe na njihovu spremnost da uzimaju HNL.

Čisti estrogene povećavaju rizik od karcinoma endometrija i on traje tijekom više godina nakon prestanka uzimanja. Rizik od karcinoma endometrija sveden je na najmanju moguću mjeru ako se istodobno daju gestageni (vidi Primjena gestagena).

Ostale neoplazme, uključujući karcinom vrata maternice i karcinom jajnika, nisu kontraindikacija za primjenu HNL-a.

### Karcinom dojke

Rizik od karcinoma dojke pod utjecajem je sveukupnoga trajanja izloženosti endogenim i egzogenim estrogenima i gestagenima. Gestageni povećavaju proliferaciju tkiva dojke ovisno o estrogenu. Neznatno povećanje incidencije karcinoma dojke koje je utvrđeno u žena koje dugotrajno uzimaju estrogene ili kombinaciju estrogena i gestagena u većini studija nije povezano s povećanom smrtnošću. Nema čvrsta dokaza o bilo kakvim razlikama između različitih estrogena i gestagena u smislu njihova učinka na rizik od karcinoma dojke. Također je utvrđeno da tibolon povećava taj rizik.

Prije uvođenja HNL-a, valja odmjeriti prednosti u odnosu na moguće rizike. To je osobito važno ako se terapijom nastavlja i nakon 4–5 godina.

Rizik od dijagnoze karcinoma dojke povećan je zbog primjene estrogena i, u većoj mjeri, primjenom estrogeno-gestagenskog liječenja dulje od otprilike 5 godina. No, u prekinutoj estrogenskoj grani studije WHI objavljeno je da nije bilo nikakva povećanja rizika za karcinom dojke u žena liječenih samo estrogenom prosječno sedam godina (cjelovito izvješće očekuje se potkraj 2004. godine). Na temelju dokaza randomiziranih, kontroliranih ispitivanja o kombiniranome liječenju, apsolutno povećanje rizika od karcinoma dojke iznosi najviše četiri dodatna slučaja na tisuću žena tijekom pet godina liječenja.

Promatrano iz druge perspektive, povećani rizik od karcinoma dojke zbog HNL-a sličan je povećanju rizika za karcinom dojke koji je u svezi s čimbenicima kao što su rana menarha (prije jedanaeste godine), kasna prva trudnoća (nakon 35. godine), nuliparitet i umjerena konzumacija alkohola ( $\geq 20$  g na dan). Treba naglasiti da se rizik od karcinoma dojke povećava starenjem.

Povećani rizik koji se pripisuje HNL-u mnogo je manji od onoga povezanog s pretilošću. U tom kontekstu utvrđeno je da povećani rizik od karcinoma dojke pri dugoročnoj primjeni HNL-a postoji pretežno u žena s nor-

malnim (BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>), a ne povećanim indeksom tjelesne mase.

Povećani rizik od karcinoma dojke vraća se na rizik osobe koja nije uzimala HNL unutar pet godina od prekida liječenja.

Većina opservacijskih studija utvrdila je da karcinomi dojke povezani s HNL-om imaju bolju prognozu od tumora koji se pojavljuju u žena koje nisu uzimale HNL. Studija WHI utvrdila je da je tumor neznatno veći i da su metastaze limfnih čvorova mnogo češće u korisnicima hormona nego u nekorisnicima.

Čini se da je tip hormona (kako estrogena tako i gestagena), način primjene i tip HNL-a (sekvencijski, kontinuirano-kombinirani) povezan sa sličnim povećanjima rizika od karcinoma dojke. Tibolon, kao i konvencionalno HNL, također je pokazao povećani rizik od karcinoma dojke.

Različiti tipovi HNL-a (čisti estrogeni, sekvencijski, kontinuirano-kombinirani) dovode do različitih učestalosti povećane mamografske gustoće (oko 5%, 15%, 30% pacijentica pri svakom tipu). To povećanje može smanjiti osjetljivost mamografske dijagnostike. Nema podataka koji ukazuju na odnos između povećane mamografske gustoće zbog HNL-a i rizika od karcinoma dojke.

Vaginalno liječenje pomoću niskih doza estrogena nije pokazalo povećanje rizika od karcinoma dojke.

Nalazi koji se odnose na relativni rizik od karcinoma dojke u opsežnijim, randomiziranim, kliničkim ispitivanjima i u opservacijskim epidemiološkim studijama navedeni su u *tablicama 1. i 2.*

Tablica 1. Nalazi randomiziranih kliničkih ispitivanja o relativnom riziku od karcinoma dojke

Ispitana skupina	Relativan rizik	Intervali pouzdanosti	Statistički značajno
WHI*	1,24	1,01–1,54	da
WHI,* bez prethodne primjene HNL-a	1,09	0,86–1,39	ne
WHI,* prethodna primjena HNL-a <5 god.	1,70	0,99–2,91	ne
WHI,* prethodna primjena HNL-a >5 god.	2,27	1,00–5,15	ne
HERS**	1,30	0,77–2,19	ne
HERS II**	1,08	0,52–2,24	ne

WHI (Women's Health Initiative)

HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)

Trajanje liječenja s kontinuirano-kombiniranim HNL-om:

\*5 godina; \*\*4 godine; \*\*\*6,8 godina

Tablica 2. Rezultati dvije nove opservacijske epidemiološke studije o relativnome riziku od karcinoma dojke uz HNL

Ispitivane skupine	Relativni rizik	Intervali pouzdanosti	Statistički značajno
Collaborative Group	1,35	1,21–1,49	da
Million Women Study	1,66	1,58–1,75	da

\* Trajanje liječenja 5 godina

\*\* Trajanje liječenja u žena na kontinuirano-kombiniranome liječenju prije uključivanja u studiju bilo je otprilike 6 godina

Razne opservacijske i intervencijske studije pokazale su da HNL povećava rizik od venske tromboembolijske bolesti čimbenikom 2–3. Izračunato iz studije WHI, broj dodatnih slučajeva venske tromboembolije tijekom petogodišnjeg razdoblja iznosi oko 2–6 na tisuću žena u dobi od 50–59 godina. U slučaju transdermalnoga estrogen-skog liječenja izvješćeno je, u jednoj opservacijskoj studiji, da se rizik od tromboembolijske bolesti nije povećao, odnosno da se samo neznatno povećao. Ako postoji anamneza venske tromboze, HNL je obično kontraindicirano, zbog toga što je rizik za ponovnu pojavu znatno povećan.

## HNL i kardiovaskularni rizik

U studiji WHI izviješćeno je o značajnom povećanju kardiovaskularnih incidenata u prvoj godini liječenja pomoću kombinacije 0,625 mg konjugiranih konjskih estrogena (CEE – *conjugated equine estrogens*) i 2,5 mg MPA (apsolutno povećanje od dva dodatna događaja na tisuću žena u prvoj godini liječenja). Nakon pet godina liječenja došlo je do apsolutna povećanja od 3,5 dodatnih slučajeva na tisuću žena (što statistički nije bilo značajno). Nije poznato odnosi li se taj rizik i na niže doze, ostale terapijske kombinacije i/ili načine primjene. Nije jasno mogu li se takve procjene rizika primijeniti općenito na žene kojima je liječenje počelo oko menopauze, budući da studija WHI nije utvrdila nikakvo povećanje rizika od kardiovaskularnih bolesti u žena kojima je od posljednje menstruacije proteklo manje od deset godina.

Uz primjenu HNL-a izviješćeno je o malom povećanju rizika od ishemijskog moždanog udara. Kod kombinacije 0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA primijenjene u studiji WHI, apsolutno je povećanje rizika od moždanog udara iznosilo četiri dodatna slučaja na tisuću žena tijekom pet godina liječenja.

Epidemiološki rezultati upućuju na odnos između doze estrogena i rizika od tromboembolijskih incidenata kao i od moždanog udara; smanjenje doze dovodi do smanjenja rizika.

HNL se ne smije primjenjivati za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti, tj. za smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti u žena s kliničkom ili subkliničkom aterosklerozom. Uloga nižih doza u tom pogledu još je nejasna.

Razvoj ateroskleroze u žena u postmenopauzi, te otuda i rizik od koronarne bolesti srca, korelira s trajanjem nedostatka estrogena. Estrogeni mogu imati povoljan učinak na arterije ako se s HNL-om počelo ubrzo nakon menopauze. Za sada primarna prevencija koronarne bolesti srca nije indicirana za HNL.

## Zaključak

HNL treba propisati samo u slučaju kad je jasno indicirano, ponajprije zbog ublažavanja simptoma menopauze. U tom kontekstu ne postoji nikakva učinkovita alternativa za estrogeno odnosno estrogeno-gestagensko liječenje.

HNL može biti početno rješenje sa svrhom smanjenja rizika od prijeloma u žena sa znatno povećanim rizikom od prijeloma, a to liječenje ima i mnogo drugih povoljnih učinaka.

Dugotrajna primjena HNL-a uključuje dodatni rizik od venske tromboembolije, moždanog udara i karcinoma dojke. Potrebna je redovita procjena potrebe nastavka liječenja. Zbog tog razloga indikacije za HNL trebaju se redovito razmatrati kada se ono uzima dugotrajno.

Stručna radionica potpomognuta je edukacijskom dotacijom Novo Nordisk Pty Ltd.

Članak iz časopisa »Climacteric«, 2004;suppl.1:7–35, sažela i prevela dr. Lana Škrgatić, s dopuštenjem glavnog urednika tog časopisa.

\* \* \*

**VIJESTI**  
**NEWS**

**37<sup>th</sup> INTERNATIONAL ANNUAL MEETING SOCIETY  
FOR PATHOPHYSIOLOGY OF PREGNANCY ORGANIZATION GESTOSIS  
Zagreb 20–22 May 2005**

**Organizators:** Sveti Duh Hospital University Department of Obstetrics and Gynecology, Croatian Association of Obstetrics and Gynecology, Croatian Society of Perinatal Medicine.

*Organization Gestosis Secretary General:* E. T. Rippman, Switzerland; *Congress President:* R. Matijević, Zagreb; *Scientific Committee President:* A. Kurjak, Zagreb; *Organizing Committee Presidents:* T. Hafner, O. Grgic, Zagreb

**Preliminary list of topics:** Fluid management in preeclamptic patients • EPH gestosis or hypertension induced by pregnancy? • International trial of antioxidants for the prevention of preeclampsia • EBM treatment of gestosis • Pathogenesis, treatment and prevention of gestosis • Endothelial growth factor, interleukin-6 and homocysteine in serum at gestosis • Uteroplacental blood vessels in women with pregnancy induced hypertension • Anesthetic management of preeclampsia • HLA-R in couples associated with preeclampsia: background and updating by DNA sequencing • Neonates delivered by preeclamptic mother • Pathogenesis, treatment and prevention of gestosis • The philosophy of Organization gestosis • Assessment of fetal growth and well being in patients with gestosis • Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials • Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia • Coagulation problems in preeclampsia • Importance of the eye examination in patients with severe forms of pregnancy induced hypertension • Preeclampsia, anesthetic labor ward management • Relationship of maternal leptin, physical activity and risk of preeclampsia. A prospective study • Approach to the patient with EPH gestosis in outpatient clinic • Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Changes in complicated pregnancies

**Preliminary list of speakers:** Z. Alfirevic, UK; M. R. G. Carrapato, Portugal; V. Cerar, Slovenia; A. Cretti, Poland; I. Damjanov, USA; I. Dekaris, Croatia; I. de Luca Brunori, Italy; J. Djelmis, Croatia; H. El Kabarity, Egypt; D. Filipce, Republic of Macedonia; W. D. Fraser, Canada; D. Habek, Croatia; M. Ivanisevic, Croatia; M. Kos, Croatia; Ma. Kos, Croatia; A. Kurjak, Croatia; I. Kuvacic, Croatia; V. Latin, Croatia; Loganath, Singapore; V. Mazneikova, Bulgaria; L. Mourachko, Russia; M. Nakabayashi, Japan; O. Petrovic, Croatia; E. T. Rippmann, Switzerland; S. C. Robson, UK; C. Sen, Turkey; M. A. Williams, USA

**Informations:** Congress Secretariat, 37<sup>th</sup> International Annual Meeting, Society for Pathophysiology of Pregnancy Organization Gestosis, University Department of Obstetrics and Gynecology, Sveti Duh Hospital, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb; tel. +385 1 37 12 317; fax. +385 1 37 45 534; www.gestosis2005.com; info@gestosis2005.com.