

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE (HNZ)

Eda Vrtačnik Bokal

UVOD

Število žensk v klimakteriju v razvitem svetu narašča in predstavlja 30% vse ženske populacije. Kljub temu, da fiziološke probleme žensk v klimakteriju opisujejo in poznajo že več desetletij, pa se šele v zadnjem obdobju v večji meri ukvarjajo z medikamentoznim zdravljenjem in psihološko obravnavo. Vsaka ženska različno odgovarja na menopavzo in prav zaradi tega jo je potrebno obravnavati individualno. Menopavza, zadnja menstruacija zaradi prenehanja delovanja jajčnikov, je sicer najprepoznavnejši dogodek v tem časovnem obdobju, vendar so leta neposredno pred menopavzo in leta po menopavzi klinično mnogo bolj pomembna. Večina težav je povezanih s pomanjkanjem estrogena, zato so številna prizadevanja usmerjena v hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ). Klimakterični sindrom poleg nevrovegetativnih in somatičnih sprememb obsega tudi duševne motnje, zato je dodatno potrebno tudi sodelovanje psihoterapevtov.

HNZ priporočamo ženskam, ki imajo izražene nevrovegetativne znake ali znake zaradi atrofije estrogensko občutljivih tkiv v urogenitalnem traktu. Poseben pomen HNZ predstavlja preprečevanje osteoporozе in kardiovaskularnih bolezni. Pri nekaterih ženskah je HNZ kontraindicirano ali pa omenjeno zdravljenje odklanjajo. Takrat jim priporočamo alternativno zdravljenje za ohranitev kostne mase.

Na svoji življenjski poti ženska preide tri obdobja:

- od rojstva do pubertete,
- obdobje spolne zrelosti in plodnosti,
- obdobje prenehanja reproduktivne dobe oziroma reproduktivne sposobnosti - to obdobje se prične z menopavzo.

DEFINICIJA POJMOV V ZVEZI Z MENOPAVZO

Izrazoslovje v zvezi s prenehanjem rodnega obdobja pri ženski je tako pri nas kot v svetu precej ohlapno in nedosledno, kar moti zlasti primerjavo in natančno oceno parametrov, ki jih v perimenopavzalnem obdobju preučujemo. Na splošno veljajo definicije Svetovne zdravstvene organizacije.

Za žensko pravimo, da je v **menopavzi** takrat, ko od zadnje spontane vaginalne krvavitve poteče eno leto. Torej časovno opredelitev menopavze lahko določimo samo retrospektivno. Menopavza je naravna, lahko pa je tudi umetna.

Starost ob menopavzi je v raznih deželah različna in se tekom stoletij ni bistveno spremenila. V razvith deželah se pojavi od 45. do 55. leta, najpogosteje okrog 51. leta starosti, v deželah v razvoju in v Sloveniji pa okrog 47. do 48. leta.

Umetno menopavzo povzročimo s kirurško odstranitvijo jajčnikov, obsevanjem ali dajanjem citostatikov.

Prezgodnja menopavza je prenehanje menstruacije pred 35. do 45. letom starosti (1% žensk). Pri teh ženskah so klimakterični znaki izrazitejši, manjša pa je tudi možnost zanositve. Lahko se pojavi tudi pri avtoimunih boleznih in alkoholičarkah.

Menopavza pomeni zadnjo spontano vaginalno krvavitev, **klimakterij** pa je obdobje nekaj let pred menopavzo in 5-10 let po njej. Klimakterij zelo redko traja dlje od 10 let, pojavi pa se med 40. in 60. letom. Delimo ga v predmenopavzo, perimenopavzo in pomenopavzo.

Predmenopavza je proces usihanja ovarijev. Ta proces je počasen in potencial ovarija upada že 10 let pred menopavzo. Prvi znaki so spremembe v dolžini menstruacijskega ciklusa, ki se v povprečju skrajša za 2 do 3 dni že kmalu po 40. letu starosti. To skrajšanje gre v prvi fazi na račun skrajšanja folikularne faze, kasneje se skrajša lutealna faza, neredni menstruacijski

ciklusi pred menopavzo pa so največkrat anovulacijski. Hormonska slika v času nerednih krvavitev je spreminjajoča in vključuje predvsem zmerno zvečane koncentracije FSH in estradiola, ne pa LH in progesterona. Čeprav nekateri predlagajo pričetek HNŽ že v tem obdobju, pa se je uveljavilo stališče, da razen v izjemnih primerih uporabljamo za urejanje menstruacijskega ciklusa le gestagene.

Perimenopavza predstavlja obdobje menopavze \pm 2-3 leta.

Pomenopavza je obdobje po menopavzi. V predmenopavznem obdobju je estradiol najpomembnejši estrogen, v pomenopavzi pa je proizvodnja estrogenov ekstraovarijska in izvira iz konverzije serumskih androgenov. Nadledvična žleza prispeva približno polovico serumskega testosterona in dve tretjini androstendiona, ki je glavni prekursor estrona, delen prispevek pa je iz perifernega maščevja.

ZNAČILNOSTI KLIMAKTERIJA

Prvi znaki klimakterija

Predno se pričenejo kakršnekoli spremembe v dolžini menstruacijskega ciklusa in v količini menstruacijske krvavitve, pride do **povišane serumske koncentracije folikel stimulirajočega hormona**, kar se običajno začne okoli 45. leta.

Predmenopavzalni **menstruacijski ciklusi so lahko skrajšani ali podaljšani**. Krvavitve so pogosto zelo obilne.

Znaki v klimakteriju zaradi hormonskih sprememb

V večini primerov se obilne krvavitve nadaljujejo **z vazomotornimi simptomi**, kot so napadi vročine, znojenje in palpitacije, ki se še zlasti pogosto pojavljajo ponoči. Omenjene simptome spremljajo tudi psihični problemi, kot so vznemirjenost, anksioznost, depresivno razpoloženje in nespečnost. Verjetno ima poleg motenega nevroendokrinega ravnovesja na pojavnost navalov vročine vpliv tudi termoregulatorni sistem. Ženske, ki so imele močnejše izražen predmenstruacijski sindrom, imajo tudi v pomenopavzi intenzivnejše vazomotorne simptome.

Izguba estrogena vodi v **atrofijo estrogensko občutljivih tkiv v urogenitalnem traktu**, tako da se lahko pojavljajo inkontinenca, suha nožnica, boleči spolni odnosi in ponavljajoča urogenitalna vnetja.

Dolgotrajno pomanjkanje estrogena vodi v **osteoporozo in večjo**

verjetnost kostnih zlomov ter v **kardiovaskularne bolezni, zlasti miokardni infarkt.**

Novejši izsledki študij poročajo tudi o večji obolevnosti za **Alzheimerjevo boleznijo.**

Ostali simptomi, ki so povezani s pomanjkanjem estrogena, so **povečana androgena aktivnost in atrofične spremembe v vezivnih tkivih kože, žlezah in sklepih.** Koža menopavzalnih žensk je tanka in bleda. Pogoste so aseptične vnetne spremembe sklepov, kot npr. teniški komolec. Prav tako je izraženo pomanjkanje estrogena na sluznicah, tako da ženske pogosto navajajo suho nožnico in usta in težave z očmi.

Pomanjkanje estrogenov tudi negativno vpliva na **lipidni profil**, kar se odraža v večji kardiovaskularnimi zboleznosti. Znano je, da imajo ženske, ki uporabljajo estrogene, večje koncentracije HDL in nižje koncentracije LDL, kar kaže na ugodno spremembo lipidnega profila pri ženskah s HNZ.

Torej je večina organov in organskih sistemov v ženskem telesu odvisna od gonadnih hormonov. Dodati pa moramo, da glede razvoja klimakteričnih simptomov med ženskami obstajajo zelo velike razlike.

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE

HNZ je eden najpomembnejših dosežkov zadnjega četrta stoletja. Uspešno je pri odpravljanju akutnih simptomov, ki so posledica pomanjkanja estrogenov. Hkrati je tudi jasno, da deluje preventivno v razvoju osteoporoze in kardiovaskularnih obolenj, ki sta glavna vzroka obolevnosti in umrljivosti pri menopavzalnih ženskah.

Po začetnih nekajletnih izkušnjah, ko so predpisovali le estrogene in ugotovili povečano tveganje za nastanek karcinoma endometrija, so ženskam z ohranjeno maternico začeli poleg estrogenov dodajati tudi gestagene. Izjemo predstavljajo le estrogenski preparati za vaginalno uporabo.

Indikacije za HNZ:

- prezgodnja menopavza, v katero sodi tudi kirurška pri mlajših ženskah,
- hude klimakterične težave, ki bistveno vplivajo na kvaliteto življenja,
- neredne menstruacije v premenopavzi ob sočasni prisotnosti klimakteričnih težav,
- preprečevanje in zdravljenje osteoporoze,
- preprečevanje kardiovaskularnih obolenj,
- simptomatske urogenitalne atrofične spremembe.

Kako dolgo naj traja HNZ?

- Mlajšim in tistim po histerektomiji priporočamo jemanje hormonov vsaj do starosti, ko pri nas običajno nastopi menopavza (48-50 let);
- pri hudih klimakteričnih težavah vsaj 2 leti, ker se pri krajšem jemanju težave povrnejo;
- za urejanje menstruacijskega ciklusa, dokler je to potrebno, oz. do starosti za menopavzo.
- Preprečevanje in zdravljenje osteoporoze pri ženskah s povečanim tveganjem je smiselno pričeti s HNZ tudi še več let po menopavzi, celo še po 60. letu starosti. S tem zmanjšamo nevarnost za zlom kolka. Zdravljenje naj traja vsaj 5 - 7 let, lahko tudi dlje, s čimer zmanjšamo izgubljanje kostne mase in posledično nevarnost zlomov. V primeru zlomov (zapestja, vretenc ali kolka) priporočamo takojšnje zdravljenje, ki naj traja več let.
- Za preprečevanje kardiovaskularnih obolenj je potrebno večletno jemanje. Dejavniki tveganja, kot so kajenje, visok krvni tlak, sladkorna bolezen, neustrezen lipidni profil, ateroskleroza in miokardni infarkt, niso kontraindikacije za HNZ, ampak jih lahko celo uvrstimo med indikacije. Šest mesecev po miokardnem infarktu lahko v dogovoru s kardiologom pričnemo s HNZ.
- Urogenitalne motnje, ki so posledica pomanjkanja estrogenov, uspešno zdravimo z lokalno aplikacijo estrogenskih preparatov (krem, tablet, vložkov). Zdravljenje lahko traja do treh mesecev, nato naj sledi nekajmesečni premor.

Kontraindikacije za HNZ:

- karcinom dojke ali sum nanj,
- estrogensko odvisne neoplazije, kot je karcinom endometrija ali sum nanj,
- genitalne krvavitve nepojasnjenega vzroka,
- akutne in kronične jetrne bolezni, po katerih se funkcionalni testi niso povrnili na izhodiščne vrednosti,
- globoka venska tromboza, trombembolične motnje,
- nosečnost ali sum nanjo,
- porfirija.

Nevarnosti HNZ

Endometrijski karcinom

Dolga uporaba neoponiranih estrogenov poveča tveganje za endometrijski karcinom. Učinek je odvisen od odmerka, tveganje pa se povečuje z

dolžino uporabe. Histološke, klinične in epidemiološke študije trdijo, da dodajanje gestagenov preprečuje povečano zbolewnost za endometrijskim karcinomom. Odmerek in časovno dodajanje v ciklusu je enako kot pri preveciji endometrijske hiperplazije, torej je dodajanje gestagena potrebno vsaj 10 dni na ciklus.

Karcinom dojke

Povezava karcinoma dojke z estrogeni je verjetna, vendar je tveganje majhno in celo manjše od tveganja, ki je povezano z debelostjo in alkoholizmom. Zapozneta menarha in zgodnja menopavza sta povezani z manjšim tveganjem za razvoj karcinoma dojke. Manjše tveganje nastopi tudi pri prejšnjih atletinjah, zaradi zmanjšane sinteze estrogenov v perifernih tkivih. Večina študij trdi, da tveganje ni večje pri ženskah, ki jemljejo NHZ, druge pa opozarjajo na majhno zvečanje tveganja pri dolgotrajni uporabi, zato je v tem primeru poleg rednega pregledovanja dojk potrebna tudi mamografija na vsaki dve leti. Zelo verjetno je, da je nagnjenje k razvoju karcinoma dojke določeno že ob rojstvu in NHZ lahko vzpodbudi njegovo nastajanje.

Znano je, da se pri zdravih ženskah tveganje postopoma povečuje z leti in se nato omili z nastopom menopavze. Povečano tveganje v zdravljeni populaciji predstavlja neprekinjen estrogenski status teh žensk. To se ujema tudi s podatkom povečanega tveganja pri ženskah s pozno menopavzo.

Ocena HNZ

Ocena dejavnikov tveganja in prednosti HNZ se je prevesila v korist uporabe hormonskega zdravljenja, ki ima danes v svetu vedno večjo podporo. Izboljšana kakovost življenja in preventivni učinek na razvoj osteoporoze in kardiovaskularnih obolenj odtehtajo povečano tveganje za razvoj karcinoma dojke. Upoštevati moramo tudi dejstvo, da **umre za rakom na dojki približno 3% vseh žensk**, zaradi **kardiovaskularnih bolezni 25-30%** vse pomenopavzne populacije žensk in zaradi **osteoporoze** in zapletov pri tej bolezni več kot **15%** zbolelih žensk (Meden).

Ne glede na to, da z NHZ bistveno izboljšamo kvaliteto življenja, je hkrati **tudi finančni izračun** v prid HNZ. Cena dolgotrajnega HNZ se pozitivno kompenzira z zmanjšano potrebo po zdravljenju kardiovaskularnih obolenj in osteoporoze ter njunih komplikacij.

V razvitem svetu je v celotni populaciji kar ena petina žensk v peri- in postmenopavzalnem obdobju. Povprečna ženska v današnjem času lahko pričakuje, da bo kar tretjino svojega življenja preživela v postmenopavzi, zato se NHZ pomembno širi. V ZDA uporablja HNZ približno **30%** vseh peri-

in postmenopavzalnih žensk. V drugih razvitih državah sveta pa se HNZ giblje med **8-9%**. Ta relativno nizek odstotek uporabe lahko delno pripišemo zdravnikom (neustrezno predpisovanje), pa tudi slabi izobraženosti žensk in neredni ter nepravilni uporabi HNZ.

Vrste hormonskega nadomestnega zdravljenja

Zdravljenje klasičnih perimenopavzalnih simptomov, ki so prehodni in v nekaj letih ponavadi preminejo, je lahko omejeno le na to obdobje. Motnje, ki so posledica pomanjkanja estrogenov ali motenega notranjega ravnovesja (vazomotorni simptomi, menstrualne nepravilnosti, psihične spremembe), lahko v precejšnji meri ublažimo z dodajanjem estrogena in progesterona. Pri nekaterih bolnicah tega v celoti ne dosežemo, kar kaže na to, da pri oblikovanju reakcij v pomenopavzi sodelujejo poleg endokrinih še subjektivne emocionalne, intelektualne, kulturne in značajske posebnosti posamezne bolnice.

Temelj HNZ je dodajanje **estrogenov**. Pri ženskah, ki imajo **odstranjeno maternico**, jih uporabljamo same, ker ni nevarnosti stimulacije endometrija. Apliciramo jih lahko per os, v obliki kožnih vsadkov, obližev in gela. Pri tem smo pozorni na to, da uporabljamo vedno le tako imenovane naravne estrogene, ki ne inducirajo prekomerne produkcije jetrnih proteinov. Ti predstavljajo substrat reninu, ki povzroča vazodilatacijo in deluje antiagregacijsko. Tej lastnosti naravnih estrogenov pripisujejo tudi kardioprotektivni učinek. Peroralno aplicirani estrogene se razgrajujejo v jetrih, zlasti je razgradnja intenzivna pri kadilkah. Pri slednjih je bolj umestna transdermalna uporaba, s katero se izognemo prehodu skozi jetra in bolj posnamemo fiziološko delovanje.

Pri ženskah, ki **imajo maternico**, je HNZ usmerjeno v preprečevanje hiperstimulacije endometrija. Potrebno je nadomeščati oba hormona: estrogen za nadomeščanje foliklove dejavnosti ter estrogen in progesteron za nadomeščanje delovanja rumenega telesca. Kadar pri dolgotrajni uporabi krvavitve niso zelene, se uporabljajo monofazni estrogensko-gestagenski preparati.

Za urejanje premenopavzalnih nerednih disfunkcijskih krvavitev uporabljamo samo **gestagene**, ki preprečujejo čezmerno endogeno stimulacijo endometrija zaradi anovulacijskih ciklusov in persistentnih foliklov.

Simptomi pomanjkanja estrogenov, ki so izraženi dalj časa, so: atrofični kolpitis, dispareunija in motnje v urinarnem traktu. Pri izrazitih tovrstnih spremembah pride v poštev **lokalno zdravljenje** v obliki globulov, kreme ali tablet. Zdravljenje je dolgotrajno in se v začetni fazi lahko kombinira s peroralnim

nadomeščanjem estrogenov in gestagenov. Šele po doseženem kliničnem učinku preidemo samo na lokalno zdravljenje.

Način aplikacije

Per os:

Bifazni in trifazni kombinirani estrogeni in gestageni (Triseguens, Cyclo-Progynova, Cyclo-Menorette, Climen)

Monofazni kombinirani estrogeni in gestageni (Kliogest, Activelle)

Estrogenski preparati (Estrofem; Progynova, Premarin, Ovestin)

Transdermalni estrogeni:

Estraderm TTS 25, 50, 1000

Estracomb TTS

Depo preparati:

Gynodian depo (estradiol in progesteron)

Estrogenski preparati za intravaginalno uporabo (Dienoestrol Ortho, Vagifem, Ovestin, Ortho-Gynest)

ZAKLJUČEK

Glede na tehtanje prednosti in slabosti in predvsem zaradi ugodnega vpliva na preprečevanje kardiovaskularnih obolenj in osteoporozе ter omogočanja kvalitetnega in aktivnega življenja tudi v zadnji tretjini življenja, HNŽ vedno bolj opravičuje svoje mesto v obdobju klimakterija.

LITERATURA

- Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias: Ann Int Med 1991; 115: 455-6.
- Grady D, Rubin SM. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117: 1016-37.
- Hunter MS. The South-East England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. Maturitas 1992; 4: 117-26.
- Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davis J, King RJG, Whitehead MI.

Effects of dydrogesterone on the estrogenized postmenopausal endometrium. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 55-61.

- LHermite M. Risks of estrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 2: 215-46.
- Maroulis GB, Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral steroid levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 150-5.
- Masc TM. Hormone replacement therapy and cancer. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 113-49.
- Meden-Vrtovec H, Anolšek-Jeras L. Menopausal symptoms-results of epidemiological investigation in Slovenia. In: International symposium on Womens -Health in menopause. Final program and Abstract book, Milano, September 1993: 45-5.
- Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause. A longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 489-93.
- Research on the menopause: Report of a WHO Scientific group: Technical Report Series 670. WHO, Geneva, 1981.
- Richardson SJ. The biological basis of the menopause. *Baillieres Clin Obstet Endocrinol Metab* 1993; 7: 1-16.
- Vollman RF. The menstrual cycle. Philadelphia: WB Saunders Co, 1977.