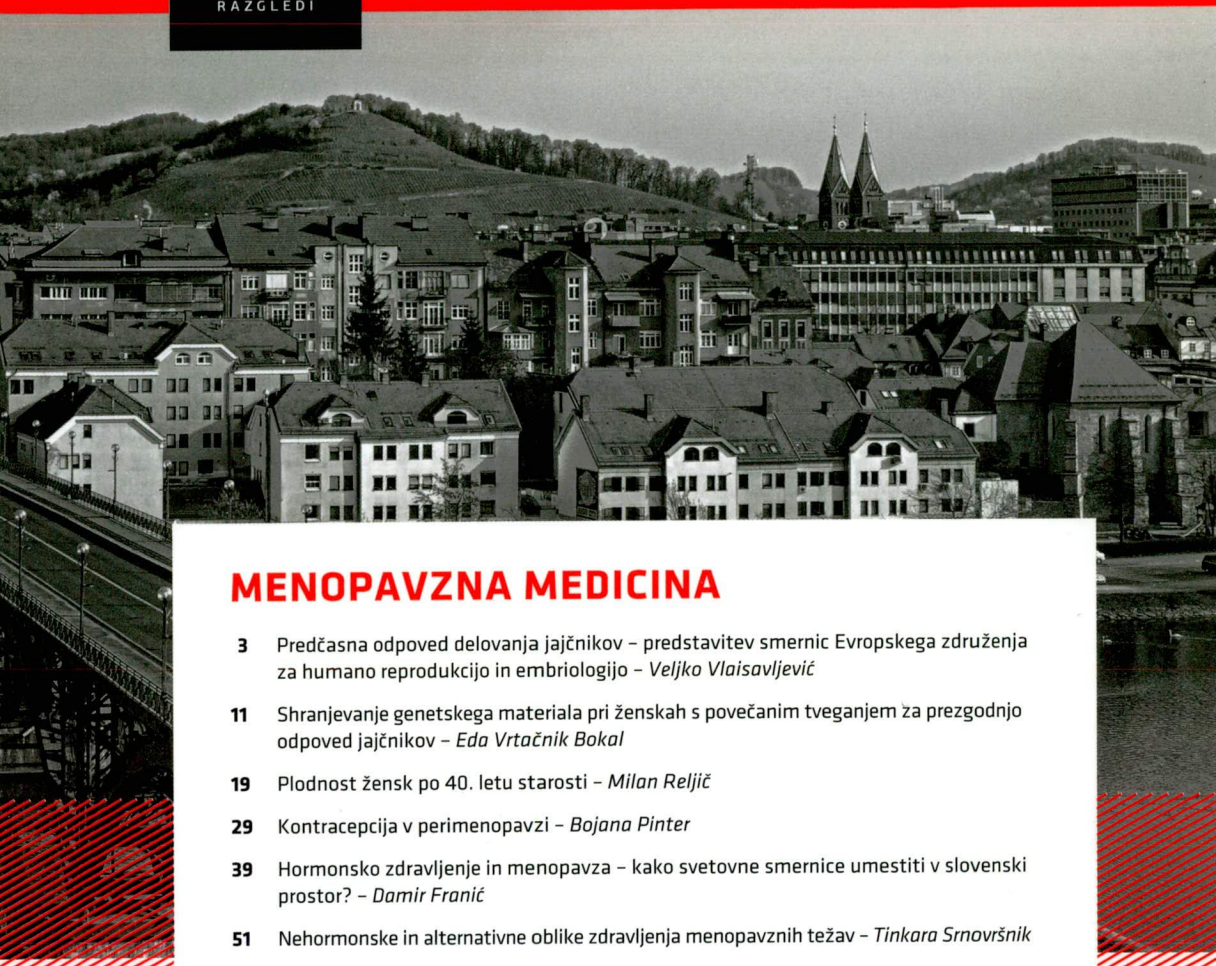
MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 2 MAREC 2019



MENOPAVZNA MEDICINA

3 Predčasna odpoved delovanja jajčnikov – predstavitev smernic Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo – *Veljko Vlaisavljević*

11 Shranjevanje genetskega materiala pri ženskah s povečanim tveganjem za prezgodnjo odpoved jajčnikov – *Eda Vrtačnik Bokal*

19 Plodnost žensk po 40. letu starosti – *Milan Reljič*

29 Kontracepcija v perimenopavzi – *Bojana Pinter*

39 Hormonsko zdravljenje in menopavza – kako svetovne smernice umestiti v slovenski prostor? – *Damir Franić*

51 Nehormonske in alternativne oblike zdravljenja menopavznih težav – *Tinkara Srnovršnik*

59 Debelost in menopavza – *Mojca Jensterle Sever*

65 Skeletno-mišične bolezni in menopavza – *Tomaž Kocjan*

75 Endometrij in hormonsko zdravljenje v perimenopavznem obdobju ter menopavzi – *Jure Knez*

83 Srčno-žilne bolezni v obdobju menopavze – *Jovana Nikolajević Starčević, Mišo Šabovič*

95 Hormonsko nadomestno zdravljenje in srčno-žilne bolezni – *Mišo Šabovič, Jovana Nikolajević Starčević*

103 Hormonsko nadomestno zdravljenje v pomenopavzi in tveganje za raka – *Ksenija Geršak*

109 Uroginekologija v pomenopavznem obdobju – *Matija Barbič*

117 Lasersko zdravljenje stresne urinske inkontinence in urogenitalne atrofije – *Adolf Lukanović*

123 Spolnost v obdobju menopavznega prehoda – *Gabriela Simetinger*

MEDICINSKI RAZGLEDI
Letnik 58; Supplement 2; Marec 2019

MENOPAVZNA MEDICINA
Zbornik predavanj

ORGANIZATOR
Slovensko Društvo za Reproduktivno Medicino (SDRM)

GLAVNA UREDNIKA
Damir Franić, Veljko Vlaisavljević

UREDNIŠKI ODBOR
Damir Franić, Veljko Vlaisavljević, Bojana Pinter, Stelio Rakar, Janez Preželj

POKROVITELJI
Zlati sponzor: Gedeon Richter.
Srebrna sponzorja: Astellas, Bayer.
Bronasti sponzor: NovoNordisk.
Ostali sponzorji: Mylan, Braintec d. o. o., Mediprem d. o. o., Sonar d. o. o.

UREDNIŠTVO
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNA UREDNICA
Tjaša Gortnar

ODGOVORNI UREDNIK
Anžej Hladnik

TEHNIČNI UREDNIKI
Maša Majcen, Samo Roškar, Gašper Tonin

UREDNIŠKI ODBOR
Nina Kobal, Vanesa Koračin, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Nik Krajnc, Irena Krapež, Anita Meglič, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Nika Žagar, Sandra Žunič

LEKTORJI
Mateja Hočevar Gregorič, Lučka Zorko, Marko Janša

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK
Lea Turner

PRELOM
SYNCOMP d. o. o.

TISK
Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI
Shutterstock

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO
Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, Bowker International, Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2019
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 2 MAREC 2019

ARHIV

MENOPAVZNA MEDICINA

3 Predčasna odpoved delovanja jajčnikov – predstavitev smernic Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo – *Veljko Vlaisavljević*

11 Shranjevanje genetskega materiala pri ženskah s povečanim tveganjem za prezgodnjo odpoved jajčnikov – *Eda Vrtačnik Bokal*

19 Plodnost žensk po 40. letu starosti – *Milan Reljič*

29 Kontracepcija v perimenopavzi – *Bojana Pinter*

39 Hormonsko zdravljenje in menopavza – kako svetovne smernice umestiti v slovenski prostor? – *Damir Franić*

51 Nehormonske in alternativne oblike zdravljenja menopavznih težav – *Tinkara Srnovršnik*

59 Debelost in menopavza – *Mojca Jensterle Sever*

65 Skeletno-mišične bolezni in menopavza – *Tomaž Kocjan*

75 Endometrij in hormonsko zdravljenje v perimenopavznem obdobju ter menopavzi – *Jure Knez*

83 Srčno-žilne bolezni v obdobju menopavze – *Jovana Nikolajević Starčević, Mišo Šabovič*

95 Hormonsko nadomestno zdravljenje in srčno-žilne bolezni – *Mišo Šabovič, Jovana Nikolajević Starčević*

103 Hormonsko nadomestno zdravljenje v pomenopavzi in tveganje za raka – *Ksenija Geršak*

109 Uroginekologija v pomenopavznem obdobju – *Matija Barbič*

117 Lasersko zdravljenje stresne urinske inkontinence in urogenitalne atrofije – *Adolf Lukanović*

123 Spolnost v obdobju menopavznega prehoda – *Gabriela Simetinger*

Veljko Vlaisavljević[1]

Predčasna odpoved delovanja jajčnikov – predstavitev smernic Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo

Premature Ovarian Insufficiency – Presentation of the Guidelines of the European Society for Human Reproduction and Embryology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predčasna odpoved funkcije jajčnika, diagnoza, zdravljenje, smernice ESHRE

Že več kot dve desetletji medicina temelji na znanstveni analizi dokazov v dostopni literaturi. Med poplavo strokovnih objav v uveljavljenih revijah so tudi tiste iz t. i. predatorskih revij, zato je še toliko bolj pomembna pravilna pojasnitev rezultatov raziskav diagnostike in zdravljenja bolniku. Vse manj je prostora za sprejemanje odločitev, ki temeljijo na lastnih izkušnjah, mnenju strokovnih združenj ali celo na instinktu zdravnika. Leta 2014 je Evropsko združenje za humano reprodukcijo in embriologijo (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) ustanovilo delovno skupino, z nalogo izdelave smernic za diagnostiko in zdravljenje žensk s predčasno odpovedjo funkcije jajčnika (angl. *premature ovarian insufficiency*, POI). Člani skupine za izdelavo smernic so bili strokovnjaki različnih profilov: ginekologi, kardiolog, nevrolog, psiholog, strokovnjak za metodologijo analiz literature in predstavnica bolnikov. Smernice ESHRE o POI podajajo nasvete za obravnavo žensk z primarno in sekundarno odpovedjo funkcije jajčnika. Dokument kljub omejitvam, ki jih navajajo avtorji, omogoča ženskam s POI podatke o tistih oblikah zdravljenja, ki so podprte z znanstvenimi dokazi v sodobni literaturi. Smernice ESHRE o POI, ki so nastale na osnovi pregleda literature petletnega obdobja, dajejo odgovore na vprašanja s področja diagnostike in zdravljenja POI, navajajo področja in pomanjkljivosti pri prepoznavanju POI ter področja, na katera bi bilo potrebno usmeriti raziskovalno dejavnost v prihodnje.

ABSTRACT

KEY WORDS: premature ovarian insufficiency, diagnosis, therapy, ESHRE guidelines

For more than two decades, medicine has been based on the scientific analysis of evidence available in accessible literature. Amidst all the scientific publications in established journals, there are also those found in so-called predatory journals, which is why proper interpretation of the diagnostics study and treatment results is all the more important. There is less and less room for making decisions based on one's own experience, opinions of expert associations or even the physician's instincts. In 2014, the European

[1] Prof. dr. Veljko Vlaisavljević, dr. med., IVF Adria Consulting Maribor, Ljubljanska ulica 9, 2000 Maribor; Zavod za biomedicinske raziskave (BRIS), Parmova ulica 10, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologija, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; veljko.vlaisavljevic@amis.net

Society of Human Reproduction and Embryology established a guideline development group to develop guidelines for diagnosing and treating women with premature ovarian insufficiency. Members of the guideline development group included experts of different profiles: gynaecologists, a cardiologist, a neurologist, a psychologist, a literature methodology expert, and a patient representative. The guidelines offer best practice advice on the care of women with premature ovarian insufficiency, both primary and secondary. Despite its limitations reported by authors, it provides women with premature ovarian insufficiency information on forms of treatment supported by scientific evidence in contemporary literature. The European Society of Human Reproduction and Embryology guidelines on premature ovarian insufficiency, which were developed on the basis of a five-year literature review, answer questions in the field of premature ovarian insufficiency diagnosis and treatment, outline areas and weaknesses in identifying premature ovarian insufficiency and point out areas, to which research activities should be channelled in the future.

UVOD

Predčasna odpoved funkcije jajčnika (angl. *premature ovarian insufficiency*, POI) je obolenje, za katerega v literaturi najdemo veliko število sinonimov. V podatkovni zbirki PubMed v zadnjih petih letih omenjeno stanje najpogosteje omenjajo kot primarno popuščanje jajčnika (663-krat), predčasno okvaro jajčnika (angl. *premature ovarian failure*) (573-krat), gonadno disgenezo (408-krat), redkeje pa kot predčasno menopavzo (228-krat), zgodnjo menopavzo, hipogonadotropni hipogonadizem, predčasno popuščanje jajčnika, primarno okvaro jajčnika (angl. *ovarian failure*) disgenezo jajčnika, hipergonadotropno amenorejo. Diagnozi predčasni klimakterij (angl. *climacterium precox*) in predčasna perimenopavza (angl. *menopause precox*) pa v zadnjih petih letih ne zasledimo več.

Prvo poglavje smernic obravnava poimenovanje in definicijo POI. Posledice POI in možnosti zdravljenja obravnavajo poglavja o plodnosti in kontracepciji, spremembah na kosteh in srčno-žilnem sistemu, vplive na spolnost ter psihološke in nevrološke posledice. Članek vsebuje tudi priporočila za proženje pubertete ter analizo

Tabela 1. Stopnje priporočil utemeljene z močjo dokazov v pregledani literaturi. Stopnje priporočil (A, B, C in D) pomenijo različno moč dokazov, ki podpirajo odgovore na določeno vprašanje. V odsotnosti dokazov se je skupina za pripravo smernic opredelila do posameznih vprašanj le s priporočilom za dobro klinično prakso. GPP - priporočilo za dobro klinično prakso (angl. *good practice points*).

Kakovost analiziranih raziskav	Stopnja priporočila
Metaanaliza, sistematični pregled literature, številne randomizirane raziskave visoke kakovosti.	A
Metaanaliza, sistematični pregled literature ali randomizirane raziskave povprečne kakovosti, posamezne randomizirane raziskave, velike nerandomizirane raziskave, raziskave primerov in kohortne raziskave visoke kakovosti.	B
Posamezne randomizirane raziskave, velike nerandomizirane raziskave, raziskave primerov in kohortne raziskave povprečne kakovosti.	C
Neanalitične raziskave, raziskave primerov ali serije primerov visoke ali povprečne kakovosti.	D
Strokovno mnenje.	GPP

pričakovane življenjske dobe ter posledic za sorodnike žensk z POI *(1)*.

Smernice o POI so omejene le na pojav POI in ne obravnavajo problema zmanjševanja rezerve jajčnika pri ženskah, ki načrtujejo zanositev.

Z pomočjo dostopnih podatkov iz literature in njihove analize (tabela 1) so v smernicah poskušali odgovoriti na vprašanja, kako definirati POI, kakšna bi naj bila diagnostika POI in optimalno zdravljenje bolnic s POI.

Delovna skupina za pripravo smernic (Guideline Developing Group, GDG) je predlagala kot najbolj primerno poimenovanje tega stanja predčasna odpoved funkcije jajčnika. Na predlog predstavnic bolnic, ki v terminu odpoved (angl. *failure*) vidijo slabšalni pomen obolenja, GDG odsvetuje uporabo oblike predčasna odpoved jajčnika (angl. *premature ovarian failure*) in se ji zdi, da poimenovanje s terminom insuficienca (angl. *insufficiency*) bolje opisuje spremenljivo naravo tega stanja.

GDG je pokušala oblikovati odgovore na 31 ključnih vprašanj, pomembnih za diagnostiko in zdravljenje žensk s POI in oblikovala 99 priporočil. Med njimi se jih 17 nanaša na diagnostiko in obvladovanje POI, 46 priporočil pa se nanaša na različne posledice POI ter njihovo spremljanje in zdravljenje. Nadaljnjih 24 priporočil obravnava poglavje o hormonskem nadomestnem zdravljenju (HNZ) pri ženskah s POI. Dve priporočili obravnavata alternativne in komplementarne načine zdravljenja. Pet priporočil se nanaša na problematiko sproženja pubertete.

Zanimivo je, da obstaja veliko literature o POI, vendar je kakovost te najpogosteje precenjena. Zato so zaradi pomanjkanja znanstvenih podatkov mnoga priporočila zasnovana le na priporočilih in mnenjih strokovnjakov GDG ali posrednih dokazih raziskav težav in njihovega zdravljenja pri ženskah v postmenopavzi ali tistih s Turnerjevim sindromom.

DIAGNOZA

POI je klinični sindrom opredeljen z izgubo aktivnosti jajčnika pred 40. letom starosti. Zanj so značilne spremembe menstrualnega cikla (amenoreja ali oligomenoreja), združene s porastom nivoja folikel stimulirajočega

Tabela 2. V diagnostični obravnavi bolnic s sumom na predčasno odpoved jajčnika imajo mesto naslednje diagnostične metode. AMH – anti-Müllerjev hormon, ACA – protitelesa proti skorji nadledvičnice (angl. *adrenal cortex antibodies*), TSH – ščitnico stimulirajoči hormon (angl. *thyroid stimulating hormone*), BMP1 – (angl. *bone morphogenetic protein 1*), GDF9 – (angl. *growth differentiation factor 9*), FSHR – receptor folikel stimulirajočega hormona (angl. *follicle-stimulating hormone receptor*).

Diagnostična metoda	Da/ne
Družinska in osebna anamneza	da
UZ jajčnika	ne
Laparoskopija	ne
Biopsija	ne (da le izjemoma)
AMH	ne (ni dokazov o uporabnosti za postavitev diagnoze)
Kariogram	da
Lomljivi X	da
ACA	da
TSH in protitelesa	da
BMP1, GDF9, FSHR, galaktozemija	ne

hormona (FSH) in nizkim nivojem estradiola v serumu. Razširjenost POI je okoli 1 %. Na pojavnost lahko vpliva etnična pripadnost. Vzroki za nastanek POI so lahko nepravilnosti kromosoma X, drugi genetski vzroki, avtoimunski mehanizmi, vnetja ter iatrogeni vzroki (kirurški posegi na rodilih in/ali kemoterapija ter obsevanje). Najpogosteje nam vzroka za nastanek POI ne uspe opredeliti. Diagnoza POI mora temeljiti na prisotnosti oligo/amenoreje v zadnjih štirih mesecih s povišanim nivojem FSH > 25 IU/l v dveh testiranjih, opravljenih v razmiku več kot štiri tedne (priporočilo za dobro klinično prakso (angl. *good practice points*, GPP)).

Diagnostika predčasne odpovedi funkcije jajčnika

Kariogram opravimo pri vseh neiatrogenih POI (za diagnostiko Turnerjevega sindroma) (tabela 2) (C). Genetsko testiranje avtosomalnih kromosomov ni potrebno pri POI, kljub temu da obstajajo dokazi za testiranje pri specifični mutaciji (blefarofimoza, ptoza in epikantus inverzus (angl. *blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome*, BPES)) (GPP). Gonadektomija pri vseh ženskah z odkritim materialom kromosoma Y (C).

Pomembno je testiranje na prisotnost lomljivega kromosoma X (B). Pred testiranjem je potrebno seznaniti bolnico s posledicami zaznavanja premutacije lomljivega kromosoma X (GPP). Presejanje protiteles proti ščitnični peroksidazi (angl. *thyroid peroxidase antibody*, TPO-Ab) je indicirano le pri neznanem vzroku POI ali pri sumu na imunološki vzrok (C). Presejanje protiteles proti nadledvičnici (angl. *21-hydoxylase antibody*, 21-OH-Ab) je indicirano le pri neznanem vzroku POI ali pri sumu na imunološko obolenje (C). Dokazov za iskanje POI pri bolnicah s sladkorno boleznijo (D) in okužb pri ženskah s POI (D) ni na voljo.

Katere oblike zdravljenja predčasne odpovedi funkcije jajčnika so uspešne?

Ženske s POI je potrebno seznaniti z dejstvom, da so možnosti za spontano spočetje minimalne (GPP). Kljub temu je ženskam, ki se želijo izogniti zanositvi, potrebno svetovati kontracepcijo (GPP). Nezdravljena POI je povezana s krajšo življenjsko dobo (C). Zato morajo imeti ženske s POI ustrezne podatke o tem, kako znižati tveganje za srčno-žilne bolezni (telovadba, prekomerna telesna masa, kajenje) (GPP).

Bolnice s POI je potrebno seznaniti, da ni ukrepov, ki bi izboljšali delovanje jajčnika in tako povišali stopnjo spontanih zanositev (A). Darovanje jajčnih celic tako ostaja edina preverjena metoda za reševanje plodnosti žensk s POI (C). Tiste ženske, ki načrtujejo (v državah, kjer to omogoča zakonodaja) zanositev s podarjenimi jajčnimi celicami svojih sester, je potrebno seznaniti, da je pri tem postopku večje tveganje za neuspešno zdravljenje (C). Ženske s POI so zamudile oz. niso kandidatke za sicer danes zelo obetavno tehniko ohranjanja plodnosti – shranjevanje jajčnih celic z zamrzovanjem (GPP).

Zanositev pri ženskah s predčasno odpovedjo funkcije jajčnika

Ženske, ki načrtujejo zanositev, je potrebno seznaniti, da je nosečnost pri idiopatski POI ali po POI, ki je posledica kemoterapije, tvegana nosečnost (B). Zanositve s podarjenimi jajčnimi celicami v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) so tvegane in jih je potrebno nadzorovati ter voditi v usposobljenih enotah (C). Nosečnice in njihove partnerje je potrebno spodbuditi, da posredujejo podatke o načinu zanositve svojemu izbranemu ginekologu/porodničarju (C). Prenatalno presejanje anevploidij je odvisno od starosti darovalke jajčne celice (C). Nosečnice, katerih maternica je bila obsevana, imajo visoko tveganje za zaplete v nosečnosti in med po-

rodom (C). Ženske s Turnerjevim sindromom imajo visoko tveganje za obporodne in druge zaplete, zato jih je potrebno napotiti v specializirano perinatološko enoto in zagotoviti sodelovanje kardiologa (D).

Priprava na spočetje žensk s predčasno odpovedjo funkcije jajčnika

Pri ženski, ki načrtuje zanositev s podarjeno jajčno celico, je potrebno opraviti kariogram in preiskavo funkcije ščitnice in nadledvične žleze (C). Ženskam s Turnerjevim sindromom je ob ginekološki in endokrinološki obravnavi potrebno zagotoviti pregled kardiologa in izključiti prirojene bolezni srca (GPP). Pri bolnicah s POI, ki načrtujejo zanositev, bi morali preveriti delovanje nadledvične žleze in ščitnice ter arterijski krvni tlak (C). Pri nekaterih ženskah s POI lahko zanositev/nosečnost predstavlja visoko tveganje, zato mora ginekolog upoštevati, da je pri teh ženskah nosečnost z darovanjem jajčne celice ogrožajoča situacija, ki jo je potrebno odsvetovati (GPP).

Posledice predčasne odpovedi funkcije jajčnika na srce in žilje

Ženske s POI imajo višje tveganje za nastanek srčno-žilnih bolezni, to pa je potrebno upoštevati pri načinu življenja (telesna dejavnost, kajenje, primerna telesna masa) (B). Vse ženske s Turnerjevim sindromom, ki načrtujejo zanositev, je treba napotiti h kardiologu z izkušnjami v diagnostiki prirojenih srčnih napak (C). Svetovanje glede HNZ pri ženskah s POI je potrebno zaradi večjega tveganja za nastanek srčno-žilnih obolenj in ga je potrebno zaključiti šele v starosti, ko pričakujemo naravni nastanek menopavze (C). Pri ženskah z Turnerjevim sindromom je potrebno redno spremljati (enkrat letno) dejavnike tveganja za nastanek srčno-žilnih obolenj (arterijski krvni tlak, kajenje, telesna masa, profil maščob, glukozo v serumu, glikiran hemoglobin (HbA1c)) (C).

Posledice predčasne odpovedi funkcije jajčnika na kosti

POI je povezana z zmanjšano mineralno kostno gostoto (MKG) (B). Zmanjšana MKG je verjetno povezana s povečanim tveganjem za zlome kosti, vendar za to ni tehtnih dokazov (GPP). Priporoča se vnos kalcija in vitamina D pri ženskah z nizko MKG ter HNZ z estrogeni, ki preprečujejo nastanek osteoporoze (C). Uporaba oralne hormonske kontracepcije je za nekatere ženske primerna, vendar je vpliv na MKG nezanesljiv (C). Druge oblike farmakološkega zdravljenja, vključno z bifosfonati, naj se vključijo le na predlog specialista za osteoporozo. Posebno opozorilo ob njihovi uporabi velja ženskam, ki načrtujejo zanositev (C).

Hormonsko nadomestno zdravljenje pri bolnicah s predčasno odpovedjo funkcije jajčnika

HNZ je indicirano zaradi pomanjkanja estrogenov pri ženskah s POI (tabela 3) (C). Ženske s POI moramo seznaniti z dejstvom, da HNZ lahko vpliva na primarno preprečevanje nastanka srčno-žilnih bolezni (C). Tiste bolnice s POI, ki so uporabnice HNZ, je treba seznaniti, da dosedanje raziskave niso našle povezave med HNZ in nastankom raka dojke v starosti pred nastankom naravne menopavze (D). Zaščitno delovanje progestogenov na endometrij je potrebno upoštevati pri predpisovanju in izboru HNZ (B). Ženske moramo seznaniti z dejstvom, da za zdravljenje z androgeni še ni zanesljivih podatkov o vplivu na zdravje v daljšem obdobju uporabe (C).

ZAKLJUČEK

Smernice se uporabljajo za pomoč pri načrtovanju, izvajanju, spremljanju in vrednotenju različnih diagnostičnih postopkov ali zdravljenju. Smernice nastajajo pod okriljem strokovnih združenj, poklicnih združenj, vladnih agencij ali zdravstvenih organizacij. Kliničnih smernic, ki jih predlaga

Tabela 3. Hormonsko nadomestno zdravljenje pri predčasni odpovedi funkcije jajčnika (angl. *premature ovarian insufficiency*, POI) in posebnih stanjih. HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje, BRCA – beljakovina raka dojke (angl. *breast cancer protein*), VTE – venska trombembolija, GPP – priporočilo za dobro klinično prakso (angl. *good practice points*).

Posebna stanja	Zdravljenje	Stopnja priporočila
Turnerjev sindrom	Dekletom in ženskam je potrebno omogočiti jemanje HNZ skozi celotno reproduktivno obdobje.	C
BRCA	HNZ je kontraindicirana pri ženskah po zdravljenju raka dojke.	B
	HNZ je lahko možnost za ženske, ki so nosilke BRCA 1/2 brez osebne anamneze o raku dojke po profilaktični obojestranski adneksektomiji.	C
Endometrioza	Pri ženskah s POI, ki so zaradi endometrioze imele adneksektomijo, je mogoče svetovati kombinirano zdravljenje estrogen/progestogen.	C
Migrena	Migrena ni kontraindikacija za predpisovanje HNZ pri ženskah s POI.	GPP
	Transdermalna uporaba estrogena je primerna za ženske s POI, ki imajo migrene z avro.	D
Hipertenzija	Ni kontraindikacija za HNZ žensk s POI.	GPP
	Transdermalna uporaba estradiola ima prednost.	D
Venska trombembolija	Transdermalna uporaba estradiola ima prednost pri ženskah s povečanim tveganjem za VTE.	D
	Ženske s POI in anamnezo VTE ali trombofilije je potrebno pred predpisovanjem HNZ napotiti k hematologu.	GPP
Prekomerna telesna masa	Transdermalna uporaba estrogena je primernejša oblika za HNZ žensk s prekomerno telesno maso.	C
Miomi	Niso kontraindikacija za HNZ žensk s POI.	B

posameznik, ni mogoče vključiti v seznam nacionalnih smernic. Pogosto štejejo mnenja lokalnih strokovnjakov določene ustanove, zdravniških združenj ali celo *ad hoc* skupine strokovnjakov kot smernice, čeprav so zgolj priporočila. Najpogosteje temeljijo na nekaterih objavljenih uradnih smernicah, niso pa bile primarno oblikovane po navodilih za nastanek smernic, avtorstvo prvotne primarne publikacije pa je pogosto omenjeno.

Cilji smernic so jasno opredeljeni: omogočajo lažje odločanje in zmanjševanje razlik med strokovnimi odločitvami zdravnikov oz. med oskrbo bolnikov pri različnih izvajalcih ter lažji prenos znanja in spremljanje kakovosti zdravljenja.

V zadnjem času je literatura preplavljena z različnimi smernicami. Verodostojnost mnogih zagotavlja podpis ugledne mednarodne strokovne organizacije. Pogosteje pa gre za dela manjših strokovnih skupin ali (najpogosteje) anonimnih avtorjev, ki preprosto prepisujejo nekatere splošno sprejete smernice.

Standardne usmeritve pri oblikovanju smernic so jasno določene, nekatere organizacije pa imajo tudi javno dostopen dokument za to dejavnost *(3, 4)*. Osnovna predpostavka je, da smernice oblikuje multidisciplinarna ekipa strokovnjakov, ki vključuje predstavnike različnih strok. Pri nastanku smernic se morajo v delovno skupino vključiti tudi predstavniki bolnikov.

Oblikovanje smernic temelji na sistematičnem pregledu znanstvene in strokovne literature, pri čemer se upošteva najvišja raven dokazov. Vrednost dokazov lahko kvan-

titativno vrednotimo (raven dokazov) in je odvisna od vrste raziskav, heterogenosti podatkov in velikosti vzorca, statistične pomembnosti rezultatov in medsebojne primerjave doslej znanih podatkov *(5)*.

Delovna skupina pripravi vprašanja, na katera bi smernice morale odgovarjati. Vsak odgovor (mnenje) ima tudi podatek o literaturi (viru) in njeni oceni, na osnovi katere je izdelano priporočilo (t. i. moč priporočila). Po sprejetju besedila znotraj delovne skupine gre za pregled literature s strani skupine strokovnjakov s področij, ki so predmet smernic, strokovnjakov s področja metodologije in predstavnikov združenj bolnikov.

Navodila so običajno dostopna v popolni strokovni različici in v obliki (krajših različicah) v strokovni reviji *(1, 2)*. Nekatere smernice se lahko objavijo v krajši različici za bolnice ali za tiste, ki oblikujejo zdravstveno politiko *(7)*.

LITERATURA

1. ESHRE Guideline. Management of women with premature ovarian insufficiency. Human Reprod. 2016; 31 (5): 926–37.
2. POI Guideline development group: Management of women with premature ovarian insufficiency [internet]. Grimbergen: ESHRE; c2015 [citirano 2019 Jan 12]. Dosegljivo na: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/POI/ESHRE-guideline_POI-2015_FINAL_11122015.pdf?la=en&hash=4956225FEC25B0A0752F79ED-EAD1A3D4237D1568
3. ESHRE: Manual for ESHRE guideline development [internet]. Grimbergen: ESHRE; c2017 [citirano 2019 Jan 12]. Dosegljivo na: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Guidelines/Manual-for-guideline-development_update2017_final.pdf?la=en&hash=9E2645747F26D0AB37BFE8FE12D6BDECBDE0D65B
4. ESHRE: Manual for development of recommendations for good clinical practice [internet]. Grimbergen: ESHRE; 2018 [citirano 2019 Jan 12]. Dosegljivo na: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Manual-for–development-of-recommendations_2017_v4.pdf?la=en&hash=6B0ED23D9182A3141975760-164B0FA9E2E15D5AF
5. Geršak K, Šoštarič M, Komadina R, et al. Pot sprejemanja strokovnih priporočil in kliničnih smernic. Zdrav Vestn. 2018; 87 (7–8): 307–10.
6. Patient version ESHRE guideline: Information for women with premature ovarian insufficiency [internet]. Grimbergen: ESHRE; c2016. [citirano 2018 Dec 20]. Dosegljivo na: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/POI/ESHRE-POI-GUIDELINE_Patient-version_noniatrogenic-POI.pdf?la=en&hash=C654BE0-F80C07BE0C0477871DBA62327606CBC48

Eda Vrtačnik Bokal[1]

Shranjevanje genetskega materiala pri ženskah s povečanim tveganjem za prezgodnjo odpoved jajčnikov

Cryopreservation of Genetic Material in Women with an Increased Risk of Premature Ovarian Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: shranjevanje genetskega materiala, kemoterapija, radioterapija, prezgodnja odpoved jajčnikov, anti-Müllerjev hormon

Preživetje mladih žensk in deklic po zdravljenju raka postaja vse boljše in to narekuje, da moramo tem bolnicam omogočiti shranjevanje genetskega materiala pred pričetkom zdravljenja z gonadotoksičnimi zdravili. Vrsta in odmerek zdravljenja ter starost bolnice ob nastopu bolezni pomembno vplivajo na zvečano tveganje za prezgodnjo odpoved jajčnikov in posledično neplodnost. Shranjevanje jajčnih celic in zarodkov se je z uvedbo laboratorijske metode vitrifikacije zelo izboljšalo, s pomočjo shranjevanja in retransplantacije tkiva jajčnikov pa se je rodilo že več kot 130 otrok. Vzporedno z učinkovitim shranjevanjem je potrebno razvoj usmeriti v zmanjševanje negativnih vplivov bolezni same ali gonadotoksičnega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: cryopreservation of genetic material, chemotherapy, radiotherapy, premature ovarian failure, anti-Müllerian hormone

The survival of young women and girls after cancer treatment is increasing and it dictates that we must allow these patients to store genetic material before starting treatment with gonadotoxic drugs. The type and dose of treatment and the patient's age at the onset of the disease have a significant effect on the increased risk of premature ovarian failure and consequently infertility. The cryopreservation of oocytes and embryos has greatly improved with the introduction of the vitrification laboratory method, and more than 130 children have been born with the help of storage and retransplantation of the ovarian tissue. In parallel with effective storage, development needs to be focused on reducing the negative effects of the disease itself or the gonadotoxic treatment.

[1] Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; eda.bokal@guest.arnes.si

UVOD

Živimo v obetavnem času, ko lahko mladim ženskam v reproduktivnem obdobju in deklicam s povečanim tveganjem za prezgodnjo odpoved jajčnikov omogočimo shranjevanje genetskega materiala. Dati priložnost mladim bolnikom z rakavim obolenjem, da postanejo biološki starši, je velik izziv in priložnost. Ker je zdravljenje raka vse uspešnejše in tudi preživetje vse boljše, lahko pričakujemo, da bodo ti bolniki v prihodnosti lahko postali tudi starši. V zadnjih desetletjih so strokovnjaki prepoznali gonadotoksičen učinek različnega zdravljenja, ki se kaže kot zmanjševanje ali popolna izguba reproduktivne sposobnosti pri deklicah in mladih ženskah. To se včasih zgodi tudi zaradi bolezni same. Poleg onkoloških bolnic je shranjevanje genetskega materiala zelo pomembno tudi pri deklicah in mladih ženskah s kroničnimi in genetskimi boleznimi, pri katerih pričakujemo prezgodnjo odpoved jajčnikov *(1)*.

Shranjevanje semena pri moških pred uvedbo kemo- ali radioterapije zaradi enostavnega pridobivanja in shranjevanja ne predstavlja velikega problema. Zaradi večje kompleksnosti folikulogeneze in posledičnega tehnično zapletenega shranjevanja jajčnih celic pa je ta postopek pri ženskah zahtevnejši in tudi manj uspešen. V zadnjem času se je uspešnost shranjevanja jajčnih celic pomembno izboljšala z uvedbo nove laboratorijske tehnike, vitrifikacije, ki daje boljše rezultate v primerjavi s počasnim zamrzovanjem. Za visoko možnost nosečnosti po odmrzovanju in oploditvi moramo pridobiti in zamrzniti vsaj 12 jajčnih celic. Shranjujemo lahko tudi zarodke, vendar so ti nato last obeh partnerjev *(2)*.

Način shranjevanja genetskega materiala je odvisen od starosti bolnice in vrste bolezni. Konzervativno ohranjanje plodnosti predstavlja prvo izbiro pri bolnicah, pri katerih je potrebno kirurško zdravljenje, predvsem pri raku materničnega vratu, zgodnjih stopnjah epitelijskih rakov jajčnika in endometrijskih rakih *(3)*.

Dodajanje agonistov gonadoliberinov za preprečevanje učinkov gonadotoksične kemoterapije še ni v celoti pojasnjeno in je še predmet različnih raziskav. Za večino bolnic je zato še vedno najprimernejši aktiven pristop s tehnikami asistirane reprodukcije. To razmišljanje je posledica velikega napredka na področju zamrzovanja genetskega materiala, posebej z uvedbo vitrifikacije. Prav zaradi tega spodbujanje rasti več jajčnih foliklov z vnašanjem gonadotropinov predstavlja najbolj uveljavljeno metodo ohranjanja reproduktivne sposobnosti pri ženskah. Z vnašanjem gonadotropinov lahko pričnemo kadarkoli v menstruacijskemu ciklusu in približno v obdobju 10–15 dni po vnosu hormonov pridemo do jajčnih celic, ki jih lahko zamrznemo ali oplodimo in nato zamrznemo zarodke *(1)*. Možno je tudi zamrzovanje tkiva jajčnikov, predvsem pri predpubertetnih deklicah, pri katerih zdravljenja ne moremo odložiti. Čeprav ima zamrzovanje tkiva jajčnikov še vedno eksperimentalni značaj, o obetavnosti metode pričajo poročila že preko 130 nosečnosti *(4)*.

V zadnjem času je raziskovanje usmerjeno tudi v *in vitro* zorenje nezrelih jajčnih celic brez zunanjega vnosa gonadotropinov ali z zelo kratkotrajnim vnosom. To predstavlja novo priložnost predvsem za mlade bolnice, ki potrebujejo takojšnje gonadotoksično zdravljenje ali pri katerih je vnos hormonov kontraindiciran. Hkratno zorenje jajčnih celic in shranjevanje tkiva jajčnikov predstavlja dvojno strategijo ohranjanja plodnosti *(5)*.

Povsod po svetu ugotavljajo, da je shranjevanje genetskega materiala nezadostno. Svetovanje o možnostih shranjevanja genetskega materiala je obvezen del obravnave mladih žensk z rakom. Indikacije za shranjevanje se širijo predvsem na ženske, pri katerih se pričakuje prezgodnje popuščanje jajčnikov zaradi nemalignih bolezni ali v primerih genetskih nepravilnosti *(6)*.

Zavedati se moramo, da shranjevanje genetskega materiala ne predstavlja zago-

tovljenega uspeha. Številna področja so še vedno eksperimentalna predvsem zaradi samih tehnik ali skupine žensk, ki ji te postopke nudimo. Nova področja reproduktivne medicine in biologije vzbujajo tudi etične pomisleke, tako glede odločitve za zbiranje spolnih celic kot tudi njihove bodoče uporabe.

Zelo pomembna sta razvoj in preizkušanje tehnik, ki bodo omogočale večje upanje mladim ženskam, da postanejo biološki starši. Vzporedno je potrebno raziskovati, kako bi zmanjšali negativni vpliv zmanjševanja števila jajčnih foliklov zaradi bolezni ali zdravljenja. Prav tako moramo bolnice obvestiti o možnosti darovanja jajčnih celic *(1)*.

VPLIV PROTIRAKAVIH ZDRAVIL NA PLODNOST

Kemoterapija

Citostatiki delujejo tako na rakave kot tudi na zdrave celice, predvsem na tiste, ki se hitro delijo. Medtem ko si večina normalnih tkiv popolnoma opomore in so neželeni učinki prehodni, je pri jajčnikih drugače. Ženska se rodi z določenim številom primordialnih foliklov, citostatiki pa zmanjšajo njihovo število in vplivajo na kakovost jajčnih celic. Primordialni folikli propadejo in stromalne celice skorje jajčnika nadomesti kolagen.

Drugi vzrok neplodnosti pri mladih ženskah z rakom so lahko še hormonske motnje ter anatomske in žilne spremembe na jajčnikih, maternici in jajcevodih.

Posledica kemoterapije je lahko akutna odpoved jajčnika ali pa zmanjšana rezerva, ki privede do prezgodnje odpovedi jajčnika *(7)*.

Glede na gonadotoksičnost razdelimo citostatike v tri skupine:

- skupina z največjim tveganjem (alkilirajoči agensi, npr. ciklofosfamid, busulfan, melfan in mekloretamin oz. mustin),
- skupina z zmernim tveganjem (cisplatin in adriamicin) in
- skupina z manjšim tveganjem (metotreksat, 5-fluorouracil, aktinomicin, bleomicin, vinkristin).

Večji gonadotoksični učinek ima enkratni odmerek citostatika kot enak odmerek, razdeljen v več manjših, in kombinacija več citostatikov.

V večini raziskav, v katerih so proučevali vpliv sistemskega zdravljenja na delovanje jajčnikov, so kot merilo uporabili izostanek menstruacije, čeprav sama ohranitev ali povrnitev menstruacij ne pomeni vedno tudi povrnitve plodnosti. Delež žensk brez menstruacije po zdravljenju je med drugim odvisen od skupnega odmerka prejetih citostatikov in starosti bolnice. Kemoterapija povzroči neplodnost in izgubo menstruacije v 40–68 % *(8)*.

Radioterapija

Jajčniki so zelo občutljivi na obsevanje. Že zelo nizki odmerki lahko vplivajo na plodnost. Ionizirajoče sevanje povzroči okvaro delovanja jajčnika v odvisnosti od skupnega odmerka in starosti. Pomembna je tudi velikost posameznega odmerka sevanja. Odmerek, ki lahko uniči 50 % nezrelih jajčnih celic, je manjši od 2 Gy. Na osnovi tega dejstva so z matematičnim modelom izračunali skupni odmerek sevanja frakcionirane radioterapije, ki takoj po obsevanju in trajno pri 97,5 % bolnic povzroči okvaro delovanja jajčnika in je odvisen od starosti bolnice. Čeprav teh ocenjenih odmerkov še niso v popolnosti potrdili, so pomembni za svetovanje bolnicam pred obsevanjem. Skupni prejeti odmerek obsevanja 6 Gy na jajčnik pri bolnici, mlajši od 30 let, navadno ne povzroči trajne okvare jajčnika, prestavi pa menopavzo v zgodnejša leta *(9)*.

Maternica je manj občutljiva na ionizirajoče sevanje, vendar lahko slednje povzroči slabše ugnezdenje zarodka, kar je predvsem posledica zmanjšane prostornine maternice in manjšega pretoka krvi. Posledica so pogostejši spontani splavi,

prezgodnji porodi in manjša porodna teža otrok. Tudi nožnica je relativno neobčutljiva na sevanje, vendar lahko prejeto sevanje povzroči suhost nožnice in stenozo *(9)*.

PREPREČEVANJE VPLIVA CITOTOKSIČNIH SNOVI NA JAJČNIK

Na osnovi spoznanj, da so jajčniki deklic pred puberteto manj občutljivi na citotoksične snovi, se je pojavila zamisel, da bi to stanje posnemali z uporabo analogov gonadoliberinov, ki so se v raziskavah na živalih izkazali kot učinkovita zaščita pred učinkom kemoterapije. V nekaterih raziskavah se je izkazalo, da je pri uporabi analogov gonadoliberinov pred kemoterapijo pogostost prezgodnje odpovedi jajčnikov zmanjšana, medtem ko oralna hormonska kontracepcija in gestageni nimajo zaščitnega učinka. Visok odstotek spontanih menstruacij pomembno izboljša kakovost življenja, žal pa ne tudi stopnje zanositev. To govori v prid ugotovitvi, da kemoterapija okvari jajčno celico *(10)*.

ANTI-MÜLLERJEV HORMON KOT NAPOVEDOVALEC REZERVE JAJČNIKOV

Anti-Müllerjev hormon (AMH) je homodimerni glikoprotein, ki pripada skupini rastnega dejavnika β. Najprej je bila poznana njegova vloga v diferenciaciji spola, sedaj pa poznamo tudi njegovo pomembno vlogo pri oceni rezerve in odziva jajčnikov na spodbujanje z gonadotropini *(11–13)*. Ima tudi pomembno mesto v ocenjevanju rezerve jajčnikov po kemoterapiji in ponovni vzpostavitvi menstruacijskega ciklusa *(14)*.

Izločanje AMH iz granuloznih celic se prične približno v 36. tednu nosečnosti, doseže vrh pri 25 letih in se izloča do menopavze, vendar se vsako leto zniža za 5–6 %. AMH izločajo preantralni in mali antralni folikli, v 60 % so to preantralni folikli s premerom 5–7 mm. Atretični folikli ne izločajo AMH, prav tako ne dominantni folikli, ki so pod vplivom delovanja folikel stimulirajočega hormona (FSH) *(15)*.

Napovedovanje nastopa menopavze

V povprečju menopavza nastopi okrog 50. leta starosti *(16)*. V primeru pričakovane prezgodnje menopavze je potrebno svetovanje posameznicam, saj za te bolnice obstaja možnost shranjevanja jajčnih celic. Do sedaj nismo poznali biooznačevalca, s katerim bi lahko napovedali menopavzo. Trenutno ima AMH najboljšo napovedno vrednost v primerjavi z ostalimi označevalci, kot so FSH, neredni menstruacijski ciklusi ali starost ženske.. AMH se zniža za 5–6 % z vsakim letom po 25. letu starosti in postane nedoločljiv od tri do pet let pred nastopom menopavze *(17)*. Raziskava, ki je vključevala 2.596 žensk, je pokazala, da je bilo napovedovanje prezgodnje menopavze z AMH pomembno uspešnejše kot določanje samo na podlagi let *(18)*. Seveda je še vedno potrebno kritično ocenjevanje, saj na rezervo jajčnikov poleg let pomembno vplivajo tudi genetski dejavniki, kajenje, telesna masa in dolgotrajna uporaba oralne kontracepcije.

Napovedovanje tveganja iatrogene amenoreje

Zdravljenje bolnic s kemoterapijo, radioterapijo, kirurgijo jajčnikov ali arterijsko embolizacijo ima škodljiv vpliv na žensko plodnost. Gonadotoksičnost kemoterapije se izraža z apoptotičnim procesom, kortikalno fibrozo in poškodbo žilja ter je odvisna od trajanja, vrste zdravljenja in velikosti odmerka *(19, 20)*. Alkilirajoči agensi so najbolj gonadotoksični, za druge agensi pa je malo podatkov, zato gonadotosičnost ni znana v celoti *(21)*.

AMH lahko uporabljamo za napoved izgubljanja jajčnikovih foliklov po kemoterapiji. Raziskava, v katero je bilo vključenih 59 žensk, zdravljenih s kemoterapijo zaradi zgodnjega raka dojke, je pokazala, da dol-

goročnost delovanja jajčnikov po zdravljenju lahko predvidimo z bazalno vrednostjo AMH, izmerjeno pred kemoterapijo. Prav tako se je bazalna vrednost AMH pokazala kot edini napovednik za pojavnost menstruacije od štiri do pet let po zdravljenju. Pomemben je tudi podatek, da se je po enem ciklu kemoterapije AMH znižal za 55 % in da je bila njegova vrednost pred zdravljenjem pozitivno povezana z njegovo koncentracijo po prvi kemoterapiji *(22)*.

Nadalje so Dezellus in sodelavci analizirali 249 bolnic z rakom dojke. Povprečna bazalna koncentracija AMH je bila 4,19 ng/ml, štiri mesece po kemoterapiji pa 0,78 ng/ml. Bolnice z amenorejo po kemoterapiji so bile starejše in z nižjo bazalno vrednostjo AMH v primerjavi s tistimi, pri katerih se je vzpostavila menstruacija *(23)*. Ponovna vzpostavitev delovanja jajčnikov je bila verjetnejša pri bolnicah z bazalno vrednostjo AMH nad 0,7 ng/ml, ki so bile mlajše od 40 let in z indeksom telesne mase (ITM) > 25 kg/m^2 *(24)*.

Radioterapija deluje zelo gonadotoksično že ob nizkih sevalnih odmerkih, zato so po zdravljenju vrednosti AMH zelo nizke ali celo nedoločljive v primerjavi z njegovo bazalno vrednostjo *(25)*.

Z vrednostmi AMH lahko ocenjujemo tudi negativne vplive kirurškega zdravljenja na rezervo jajčnikov, zato ga moramo določati pred operacijo in po njej. Enukleacija endometriomov je povezana s pomembnim znižanjem AMH zaradi sočasne odstranitve dela tkiva jajčnika in se pomembno zniža zlasti pri operacijah obojestranskih in velikih endometriomov *(26, 27)*.

Meritve anti-Müllerjevega hormona v povezavi z zanositvijo

Še vedno ni v celoti pojasnjeno, ali nizka vrednost AMH lahko napoveduje tudi manjšo zmožnost zanositve *(28)*.

Prospektivna raziskava žensk starosti 30–40 let, s starostno prilagoditvijo, je potrdila nižjo stopnjo nosečnosti pri ženskah z vrednostmi AMH < 0,7 ng/ml *(29)*. Nasprotno je bila pri 750 neplodnih preiskovankah, starih 30–44 let z AMH < 0,7 ng/ml, celokupna stopnja nosečnosti po šestih postopkih zunajtelesne oploditve enaka v primerjavi s tistimi z normalno rezervo jajčnikov (65 % proti 62 %) *(30)*.

Nadaljnja raziskava, ki je primerjala tri skupine preiskovank z različnimi koncentracijami AMH (nizka z vrednostmi < 1,3 ng/ml, normalna z vrednostmi 1,3–4,6 ng/ml in visoka z vrednostmi > 4,6 ng/ml), pa je potrdila višjo stopnjo nosečnosti in krajši čas do zanositve pri ženskah z visoko vrednostjo AMH *(31)*.

Meritve anti-Müllerjevega hormona pri bolnicah z neodzivnostjo antralnih foliklov na folikel stimulirajoči hormon

Neodzivnost antralnih foliklov na FSH je zelo redek sindrom, ki se kaže s primarno amenorejo, neodzivnostjo na FSH, nivojem gonadotropinov na menopavzni ravni in normalnim številom antralnih foliklov z normalnim AMH. Ta sindrom se pogosto zamenja z odpovedjo jajčnikov. Edina možnost za zanositev pri teh bolnicah je uporaba eksperimentalnega postopka *in vitro* zorenja jajčnikov *(32)*.

ZAKLJUČEK

Z učinkovitim vključevanjem bolnikov v program shranjevanja genetskega materiala lahko ohranimo reproduktivno sposobnost pri mladih ženskah in deklicah po gonadotoksičnem zdravljenju in boleznih, ki povečujejo tveganje za prezgodnjo odpoved jajčnikov. Poleg shranjevanja so v zadnjem času raziskave usmerjene tudi v manj škodljivo zdravljenje in preprečevanje izgubljanja primordialnih foliklov zaradi bolezni same. Poznane so raziskave AMH, ki bi lahko deloval kot zdravilo proti raku za tumorje z receptorji za AMH. Dodajanje rekombinantnega AMH bi tako zmanjšalo

izgubljanje primordialnih foliklov zaradi zdravljenja s kemoterapijo *(33)*. Dobro je že znana vloga AMH kot napovedovalca prezgodnje menopavze in iatrogene amenoreje, razprava o točnih vrednostih pa še ni dokončna.

LITERATURA

1. Frydman R, Grynberg M. Female fertility preservation: innovations and questions. Fertil Steril. 2016; 105 (1): 4–5.
2. Cobo A. Oocyte vitrification for elective fertility preservation. Fertil Steril. 2016; 105 (3): 755–64.
3. Grynberg M, Frydman R. Surgical strategies of fertility preservation in female cancers. Minerva Ginecol. 2014; 66 (5): 421–30.
4. Donnez J, Silber S, Dolmans M. Fertility preservation in women for medical reasons. Fertil Steril. 2018; 110: 217–21.
5. Berwanger AL, Finet A, el Hachem H, et al. New trends in female fertility preservation: *in vitro* maturation in oocytes. Future Oncol. 2012; 8 (12): 1567–73.
6. Woodruff TK. Oncofertility: a grand collaboration between reproductive medicine and oncology. Reproduction. 2015; 150 (3): S1–10.
7. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, et al. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012; 97 (1): 125–33.
8. Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network. FertiProtekt. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284 (2): 427–35.
9. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62 (3): 738–44.
10. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2015; 372 (10): 923–32.
11. Massagué J, Attisano L, Wrana JL. The TGF-beta family and its composite receptors. Trends Cell Biol. 1994; 4 (5): 172–8.
12. Josso N, Picard JY, Rey R, et al. Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. Pediatr Endocrinol Rev. 2006; 3 (4): 347–58.
13. Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. Reprod Camb Engl. 2006; 131 (1): 1–9.
14. Decanter C, Peigne M, Mailliez A, et al. Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimüllerian hormone assay. Fertil Steril. 2014; 102 (2): 483–7.
15. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, et al. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update. 2014; 20 (5): 688–701.
16. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65 (6): 1231–7.
17. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, et al. Ovarian antral follicle subclasses and anti-Müllerian hormone during normal reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (4): 160–211.
18. Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al. Does AMH relate to timing of menopause? Results of an individual patient data meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103: 3593–600.
19. Meirow D, Dor J, Kaufman B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. Hum Reprod Oxf Engl. 2007; 22 (6): 1626–33.
20. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol. 2014; 12: 1–10.

21. Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, et al. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 2016; 31 (12): 2737–49.
22. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, et al. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl. 2013; 49 (16): 3404–11.
23. Dezellus A, Barriere P, Campone M, et al. Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl. 2017; 79: 72–80.
24. Su H-CI, Haunschild C, Chung K, et al. Prechemotherapy antimullerian hormone, age, and body size predict timing of return of ovarian function in young breast cancer patients. Cancer. 2014; 120 (23): 3691–8.
25. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. Fertil Steril. 2012; 97 (1): 134–40.
26. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. Fertil Steril. 2012; 98 (6): 1531–8.
27. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, et al. The postoperative decline in serum anti-Mülerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 2011; 26 (4): 904–10.
28. Depmann M, Broer SL, Eijkemans MJC, et al. Anti-Müllerian hormone does not predict time to pregnancy: results of a prospective cohort study. Gynecol Endocrinol. 2017; 33 (8): 644–8.
29. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30–42 years. Obstet Gynecol. 2011; 117 (4): 798–804.
30. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. JAMA. 2017; 318 (14): 1367–76.
31. Korsholm AS, Petersen KB, Bentzen JG, et al. Investigation of anti-Müllerian hormone concentrations in relation to natural conception rate and time to pregnancy. Reprod Biomed Online. 2018; 36 (5): 568–75.
32. Grynberg M, Peltoketo H, Christin-Maître S, et al. First birth achieved after *in vitro* maturation of oocytes from a woman endowed with multiple antral follicles unresponsive to follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (11): 4493–8.
33. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr Rev. 2001; 22 (5): 657–74.

Milan Reljič[1]

Plodnost žensk po 40. letu starosti

Fertility in Women After the Age of 40

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pozno reproduktivno obdobje, rezerva jajčnikov, postopki zunajtelesne oploditve, darovanje jajčne celice

V zadnjem obdobju smo priča vse pogostejšemu odlašanju rojstev v kasnejša leta. Ker se plodnost s starostjo zmanjšuje, se veča delež žensk, ki jih obravnavamo zaradi neplodnosti po 40. letu. Neplodnost, povezana s starostjo ženske, je praviloma posledica upada števila in kakovosti jajčnih celic. Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo so prva izbira zdravljenja v poznem reproduktivnem obdobju, vendar ne odpravljajo osnovnega vzroka neplodnosti in so zato pogosto neuspešni. V takšnih primerih so postopki zunajtelesne oploditve z darovano jajčno celico edina možna izbira. Čeprav so zelo uspešni, so praviloma težko dostopni in za nekatere iz osebnih razlogov nesprejemljivi. Shranjevanje jajčnih celic v mlajših letih in njihova kasnejša uporaba odpira nove možnosti, vendar prinaša tudi etične in sociološke pomisleke. Bolj kot novim metodam zdravljenja neplodnosti se je smiselno posvetiti izobraževanju mladih o tveganjih odlaganja rojstev in jih spodbujati, da se odločijo za družino v obdobju, ko je plodnost še ohranjena.

ABSTRACT

KEY WORDS: late reproductive age, ovarian reserve, assisted reproduction, oocyte donation

In recent years, birth postponement to later years has become more frequent. Because fertility decreases with age, the percentage of women treated for infertility after the age of 40 is increasing. As a rule, age-related infertility in women tends to result from the decrease in number and quality of oocytes. Assisted reproduction techniques are the first-line treatment in the late reproductive period. However, they do not address the underlying cause of infertility and are consequently often unsuccessful. In such cases, *in vitro* fertilisation treatment with a donated oocyte is the only option. Despite its high success rate, *in vitro* fertilisation treatment is not easily accessible and for certain individuals unacceptable on personal grounds. Storage of oocytes in younger years and their subsequent use offers new possibilities, but it also raises ethical and sociological dilemmas. Rather than focusing on new methods for the treatment of infertility, it would be more sensible to focus on educating young people about the risks related to birth postponement and encourage them to start a family during the time when their fertility is still preserved.

[1] Izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; milan.reljic@ukc-mb.si

UVOD

V sodobnem načinu življenja je ustvarjanje družine pogosto postavljeno na drugo mesto. Številni pari želijo najprej dokončati izobraževanje, se poklicno uveljaviti in si zagotoviti finančno varnost *(1)*. Odločitev za otroka v poznem reproduktivnem obdobju je lahko tudi posledica nenačrtovanih dogodkov, npr. bolezen, odsotnost partnerja, ločitev in ustvarjanje nove družine. Plodnost z leti upada in ti pari pogosto poiščejo zdravniško pomoč zaradi neplodnosti. Več kot četrtina žensk, ki jih zdravimo s postopki zunajtelesne oploditve, je starejših od 40 let *(2)*. Zdravljenje neplodnosti je zaradi zmanjšane reproduktivne sposobnosti v tem obdobju še posebej zahtevno, saj je uspešnost slabša, izid zdravljenja pa negotov. Zaupanje para lahko ohranimo le, če ju individualno obravnavamo in ocenimo njune prognostične dejavnike za zanositev in donositev ter ju izčrpno seznanimo z vsemi možnostmi in omejitvami zdravljenja.

PLODNOST V ODVISNOSTI OD STAROSTI ŽENSKE

Že starejše raziskave ugotavljajo, da plodnost s starostjo postopoma upada. V eni izmed takšnih raziskav so ugotovili, da je le 6 % žensk, ki so se poročile pri 20. letih, ostalo brez otrok, medtem ko je bilo brez otrok kar 64 % žensk, ki so se poročile po 40. letu starosti *(3)*. Po novejših epidemioloških podatkih je pojavnost neplodnosti v starosti 35 let 34-odstotna, v starosti 40 let 54-odstotna, po 45. letu pa se že približuje 100 odstotkom *(4, 5)*. Velika večina žensk je neplodnih že osem let pred nastopom menopavze *(6)*. Upad plodnosti je posebej izrazit po 35. letu starosti, zato to obdobje imenujemo pozno reproduktivno obdobje *(4)*.

Vzroki za upad plodnosti

S starostjo žensk se ne povečuje le tveganje za neplodnost, temveč tudi pogostost spontanih splavov in kromosomskih nepravilnostih otrok *(4)*. Osnovni razlog za vsa navedena tveganja je v večji pojavnosti s starostjo povezanih anevplodij jajčnih celic *(7–10)*. Nepravilno število kromosomov je posledica nepravilne zoritvene delitve (mejoze). Ta se v jajčnih celicah prične že v embrionalnem razvoju in se nato zaustavi v profazi prve mejotične delitve. Mejoza se nato nadaljuje šele nekaj desetletij kasneje v preovulatornem foliklu pod vplivom vrha luteinizirajočega hormona (LH) in se zaključi z oploditvijo jajčne celice. V zoritvenih delitvah prihaja do prepletanja homolognih kromosomov (angl. *crossing over*) in izmenjave delov med njima. Homologni kromosomi in kromatide se nato ločijo in omogočijo nastanek haploidne jajčne celice. Če pri ločevanju kromosomov in kromatid v prvi in/ali drugi zoritveni delitvi prihaja do napak, ima to za posledico neustrezno število kromosomov *(11)*. Pri ločevanju igra pomembno vlogo beljakovinski kompleks kohezin, katerega učinkovitost se zmanjšuje s kronološko starostjo *(12)*. Ugotovili so tudi, da jajčne celice pri starejših ženskah nimajo zadostnih zalog energije zaradi poškodb mitohondrijske DNA in posledične mitohondrijske disfunkcije. To je lahko dodatni razlog za motnje v ločevanju kromosomov *(13)*.

Na porast deleža anevploidnih jajčnih celic v odvisnosti od starosti kažejo tudi kromosomske analize zarodkov, pridobljenih v postopkih zunajtelesne oploditve (angl. *in vitro fertilisation*, IVF). Delež anevploidnih zarodkov raste s starostjo žensk. Tako je v starosti 30 let kromosomsko nepravilnih 40 % blastocist, v starosti nad 42 let pa že 85 % *(14, 15)*. Čeprav na pogostost kromosomskih nepravilnosti zarodkov vpliva tudi starost moških, je ta vpliv zanemarljiv, kajti le 5 % anevploidij zarodkov je paternalnega izvora in posledica nepravilnih redukcijskih delitev v spermatogenezi. Tudi anevploidije zarodkov zaradi nepravilne postzigotske delitve so zelo redke *(16, 17)*. Ugotovitev kromosomskih analiz zarodkov in jajčnih celic, pridobljenih v postop-

kih IVF, ne moremo brez zadržkov prenesti na naravno oploditev, kajti v teh postopkih zaradi hormonskega spodbujanja rasti foliklov pridobimo jajčne celice, ki bi v naravnem ciklu odmrle. Kljub temu prevladuje prepričanje, da se podoben delež anevploidnih jajčnih celic sprosti tako v spodbujanih ciklih kot tudi pri ovulaciji v naravnem menstruacijskem ciklusu *(16)*.

Večina anevploidnih zarodkov se zaustavi v razvoju že pred ugnezditvijo. Če se zarodek ugnezdi, v večini primerov odmre že v prvem tromesečju in nosečnost se konča z zgodnjim spontanim splavom *(18)*.

Staranje jajčnikov

Staranje jajčnikov pomeni upad v številu in kakovosti jajčnih celic. Ko govorimo o kakovosti jajčne celice, imamo v mislih predvsem njeno zmožnost pravilne redukcijske delitve, ki ji zagotavlja ustrezno število kromosomov *(18)*. Ženska se rodi z 1.000.000–2.000.000 jajčnih celic. Od rojstva do menopavze se število jajčnih celic oz. rezerva jajčnikov nenehno zmanjšuje in ob nastopu menopavze je v jajčnikih le še 1.000–2.000 jajčnih celic *(9)*. Jajčne celice se nahajajo v jajčnih foliklih, ki se razvijajo iz primordialnih v sekundarne in končno antralne folikle. V razvojnih ciklih, ki ves čas potekajo, velika večina foliklov in s tem tudi jajčnih celic (99,9 %) zapade v atrezijo. Dokončno dozorijo le preovulatorni folikli, iz katerih se ob ovulaciji sprosti zrela jajčna celica. Upad števila jajčnih celic je eksponenten in se skoraj podvoji, ko njihovo število pade pod 25.000, kar se predvidoma zgodi pri starosti 37,5 let oz. 13 let pred menopavzo *(10, 19)*. Rezerva jajčnikov pa ni odvisna le od starosti ženske, temveč tudi od števila jajčnih celic ob porodu in hitrosti upadanja tega števila. Oboje je odvisno tako od genetske zasnove kot tudi od dejavnikov okolja. Negativni dejavniki okolja lahko prizadenejo rezervo jajčnikov in kakovost jajčnih celic že v embrionalnem razvoju. Pomemben je tudi način življenja ženske v reproduktivnem obdobju, kajti s starostjo jajčnih celic prihajajo vse bolj do izraza negativni vplivi okolja, npr. kajenje, izpostavljenost hormonskim motilcem, nekaterim zdravilom in oksidativnemu stresu *(8)*. Biološka starost jajčnikov se zato pogosto razlikuje od kronološke *(10)*.

Raziskave kažejo, da obstaja povezava med zmanjšano rezervo jajčnikov in slabšo kakovostjo jajčnih celic, ki ni odvisna od starosti ženske *(10)*. Z epidemiološkimi raziskavami so ugotovili, da pri 10 % žensk nastopi menopavza pred 45. letom in da je pri njih pričakovati zmanjšano plodnost že pred 32. letom *(20, 21)*. Z zmanjševanjem rezerve jajčnikov se namreč znižuje koncentracija inhibina in anti-Müllerjevega hormona (AMH). Ta hormona sodelujeta pri uravnavanju izločanja folikel stimulirajočega hormona (FSH) iz hipofize *(22, 23)*. Z upadom koncentracije se njun zaviralni učinek na hipofizo zmanjšuje, kar privede do povišanih bazalnih vrednosti FSH. Visoke vrednosti FSH pa povzročajo nepravilno dozorevanje celic granuloze v preantralnih foliklih in tako pospešijo apoptotične procese oz. negativno vplivajo na kakovost jajčnih celic *(10)*. Postavljena je bila tudi hipoteza, ki ji v zadnjem obdobju pripisujejo manjši pomen, da do poškodb jajčnih celic pride že pri nastanku v embrionalnem razvoju, vendar se folikli s poškodovanimi jajčnimi celicami rekrutirajo šele, ko je rezerva jajčnika zmanjšana *(24)*.

UGOTAVLJANJE REZERVE JAJČNIKOV

Rezerva jajčnikov je definirana kot populacija primordialnih foliklov, iz katere se rekrutirajo folikli za nadaljnji razvoj. Večja kot je rezerva jajčnikov, večje je število razvijajočih se foliklov, kar se odraža v boljši odzivnosti na spodbujanje ovulacije in večji uspešnosti postopkov IVF *(5)*. Rezerva jajčnikov s starostjo upada, zato se testi rezerve jajčnikov uporabljajo tudi za oceno biološke starosti jajčnikov in plodnosti žensk *(25)*.

Vsi testi rezerve jajčnikov so posredni, saj ni metode, ki bi omogočala štetje primordialnih foliklov. V vsakdanji klinični praksi se najpogosteje uporablja določanje bazalnih vrednosti FSH, UZ štetje antralnih foliklov (angl. *antral follicle count*, AFC) in določanje AMH.

Določanje bazalnih vrednosti FSH (drugi do peti dan menstruacijskega cikla) se uporablja že 30 let. Povišane vrednosti (> 14 IU/l) so prvi pokazatelj staranja jajčnikov *(26)*. Pomanjkljivost tega testa je občasno upadanje in naraščanje koncentracije FSH, ki ni odvisno od rezerve jajčnikov in posledično slabša občutljivost ter specifičnost testa. Njihova napovedna vrednost za odzivnost na hormonsko spodbujanje in uspešnost postopkov IVF je zanesljiva le pri zelo povišanih vrednostih in pri ženskah v poznem reproduktivnem obdobju *(25, 26)*.

Štetje antralnih foliklov velikosti 2–10 mm v zgodnji folikularni fazi se pogosto uporablja pri oceni rezerve jajčnikov. Objektivnost metode je odvisna od izkušenosti preiskovalca in ustreznosti preiskovalne UZ naprave (vsaj 7-MHz sonda). Število antralnih foliklov zelo dobro odraža število primordialnih foliklov, vendar se je potrebno zavedati, da se v poznem reproduktivnem obdobju delež primordialnih foliklov, ki se rekrutira za nadaljnji razvoj, povečuje *(26)*. To kaže na zmanjšano selekcijo foliklov in posledično slabšo kakovost jajčnih celic *(27)*. Kljub temu število antralnih foliklov dobro napoveduje nastop menopavze in odzivnost na hormonsko spodbujanje v postopkih IVF. Manjšo zanesljivost opažajo pri napovedovanju zanositev *(18, 25)*.

V zadnjih letih se je pri oceni ovarijske rezerve zelo uveljavilo določanje ravni AMH. Ta hormon se sintetizira le v celicah granuloze preantralnih in majhnih antralnih foliklov. Iz dominantnega folikla se ne izloča, zato se njegova serumska koncentracija med menstrualnim ciklusom ne spreminja *(22)*. Tako kot AFC dobro napoveduje le odzivnost na spodbujanje v postopkih IVF, medtem ko je neodvisen pomemben napovedni dejavnik za zanositev le pri ženskah, starejših od 39 let *(5, 18, 28)*.

Zanesljivost vseh omenjenih testov ovarijske rezerve pri napovedovanju spontane zanositve je še vedno predmet raziskav *(29)*.

OBRAVNAVA NEPLODNOSTI V POZNEM REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

Obravnava neplodnosti v poznem reproduktivnem obdobju je prilagojena starosti žensk. S preiskavami lahko začnemo že po šestih mesecih nezaščitenih spolnih odnosov brez zanositve *(18)*. Diagnostična obravnava je hitra in usmerjena predvsem v iskanje prognostičnih dejavnikov za uspešnost postopkov IVF. Ti postopki so namreč prva izbira zdravljenja pri ženskah v poznem reproduktivnem obdobju *(30)*. Čeprav je ta način zdravljenja najuspešnejši in čas, v katerem dosežemo zanositev, najkrajši, ne more nadoknaditi upada plodnosti, ki je posledica starosti *(31)*. Osnovna omejitev je visok delež anevploidnih jajčnih celic in manjša odzivnost jajčnikov na spodbujanje. Pri starejših ženskah pridobimo manjše število jajčnih celic, te so tudi slabše kakovosti. Čeprav ima ocena biološke starosti pomembno napovedno vrednost, je kronološka starost ženske v poznem reproduktivnem obdobju daleč najpomembnejši napovedni dejavnik za uspešnost postopkov IVF *(32)*. Po podatkih registra postopkov IVF v ZDA je delež porodov na postopek v starostnih skupinah 38–40 let 19 %, 40–42 let 10 %, 42–44 let 4 % in pri ženskah, starejših od 44 let, le 1 % *(33)*. Zmanjševanje deleža porodov na postopek je posledica zmanjševanja deleža zanositev in povečevanja deleža spontanih splavov *(32)*. Do podobnih ugotovitev, predstavljenih v tabeli 1, smo prišli tudi pri analizi rezultatov v našem centru za IVF *(34, 35)*.

Zaradi zelo slabe uspešnosti postopkov IVF pri ženskah, starejših od 42 let, se v strokovni javnosti pogosto pojavi vprašanje, do

katerega leta starosti je še smiselno izvajati te postopke z lastnimi celicami oz. kdaj tveganja, ki jih prinašajo ti postopki, presegajo njihovo dobrobit? V literaturi ni enotnega mnenja, večina avtorjev pa postavlja to mejo pri starosti 43–45 let *(35–38)*. V Sloveniji so zavarovanci upravičeni do šestih postopkov IVF do dopolnjenega 43. leta starosti. Po Zakonu o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo pa lahko zaradi neplodnosti zdravimo tudi ženske v kasnejših letih, in sicer do konca reproduktivnega obdobja oz. nastopa menopavze. Ameriško združenje za humano reprodukcijo (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) prav tako ne določa starostne omejitve za zdravljenje s postopki IVF, temveč je mnenja, da je potrebno vsak par individualno obravnavati in sprejeti odločitev na osnovi vseh pomembnih prognostičnih dejavnikov za zanositev *(39)*. Kronološka starost se lahko razlikuje od biološke, zato starost ni edini napovedni dejavnik *(10)*. Priporoča se upoštevati še rezervo jajčnikov, število dosedanjih zanositev, število neuspešnih postopkov IVF, odzivnost na spodbujanje, kakovost in število zarodkov v prejšnjih postopkih ter patološke spremembe na maternici *(18, 32, 34, 38, 40)*.

Po mnenju etične komisije ASRM izvajanje postopkov IVF ni etično, če je ocenjena možnost za uspeh pod 1 %. Če je predvidena uspešnost med 1–5 %, je zdravljenje etično sprejemljivo tako izvesti kot tudi odkloniti *(35)*. V obeh primerih je potrebno par izčrpno seznaniti z oceno uspešnosti in tveganji, ki jih prinašajo ti postopki, ter drugimi možnostmi zdravljenja *(39)*.

Postopki zunajtelesne oploditve z darovanimi jajčnimi celicami

Če je pri ženskah, starejših od 40 let, zdravljenje neplodnosti zaradi odpovedi delovanja jajčnikov ali slabe kakovosti jajčnih celic neuspešno, so edina možnost postopki IVF z darovanimi jajčnimi celicami *(2)*. Metode pomlajevanja jajčnikov in jajčnih celic sicer veliko obetajo, vendar so še v eksperimentalni fazi in niso primerne za klinično uporabo. Uspešnost postopkov z darovanimi jajčnimi celicami je zelo dobra in odvisna od kakovosti teh celic, ne pa od starosti prejemnic. Delež porodov na postopek doseže 50 % in ostane nespremenjen tudi po 50. letu starosti, ko je večina žensk v menopavzi *(33)*. To je tudi dokaz, da maternica, ki je brez patoloških sprememb, ohrani sposobnost vgnezditve zarodka v visoko starost. Zavedati se je potrebno, da se s starostjo poveča pojavnost ginekoloških bolezni, ki negativno vplivajo na možnost zanositve in donositve, npr. adenomioza in miomi maternice *(8)*.

Čeprav so ti postopki zelo uspešni, za nekatere pare iz osebnih razlogov niso sprejemljivi in finančno dostopni *(42)*. V večini držav imajo težave tudi z zagotavljanjem zadostnega števila darovalk jajčnih celic. V Sloveniji Državna komisija za postopke

Tabela 1. Izid postopkov zunajtelesne oploditve pri ženskah v poznem reproduktivnem obdobju v mariborskem centru za *in vitro* oploditev (2006–2015).

	Starost (leta)					
	40	41	42	43	44	≥ 45
Število postopkov	539	465	401	113	53	19
Delež zanositev (%)	23,9	18,3	12,2	15,9	11,3	5,3
Delež spontanih splavov (%)	27,9	36,5	20,4	50,0	83,3	100,0
Delež živorojenih otrok (%)	17,3	11,7	8,2	7,9	1,9	0,0

oploditve z biomedicinsko pomočjo odobri postopke z darovanimi jajčnimi celicami le v primeru prezgodnje ovarijske odpovedi, genetskih nepravilnosti ali slabe kakovosti jajčnih celic zaradi bolezenskega dogajanja in ne staranja.

Ohranjanje plodnosti z zamrzovanjem jajčnih celic

Ohranjanje plodnosti z zamrzovanjem jajčnih celic žensk v zgodnejših letih in njihova uporaba v poznem reproduktivnem obdobju (angl. *social freezing*) postaja vse bolj aktualna. V zadnjem desetletju smo bili priča hitremu razvoju tehnike zamrzovanja jajčnih celic in danes s postopki vitrifikacije nekateri centri že dosegajo primerljivo uspešnost v postopkih IVF z odmrznjenimi in svežimi jajčnimi celicami *(43)*. Uspešnost teh postopkov je odvisna predvsem od kakovosti jajčnih celic ob zamrzovanju in ne od starosti ženske ob njihovi uporabi oz. med postopki IVF z odmrznjenimi jajčnimi celicami. Po podatkih iz literature je razvidno, da ima ženska ne glede na starost 85-odstotno možnost za porod otroka, če so ji v starosti 32 let zamrznili vsaj 16 jajčnih celic *(44)*. Kljub povečani uspešnosti ta način ohranjanja plodnosti in odlaganja rojstev na poznejše obdobje odpira nekatere etične pomisleke, zato še ni široko družbeno sprejemljiv in uveljavljen *(42)*. Po trenutni razlagi Zakona o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo je v Sloveniji dovoljeno ohranjanje plodnosti z zamrzovanjem jajčnih celic le pri ženskah, ki jim grozi odpoved delovanja jajčnikov zaradi medicinskih razlogov.

TVEGANJA NOSEČNOSTI IN PORODA

Pri postopkih z darovanimi ali odmrznjeni jajčnimi celicami uspešnost postopkov ni odvisna od starosti, zato je v ospredju predvsem vprašanje, kako starost vpliva na potek nosečnosti, porod in zdravje otrok *(42)*. Številne raziskave kažejo, da se s starostjo nosečnice povečuje tveganje za sladkorno bolezen v nosečnosti, arterijsko hipertenzijo, preeklampsijo, luščenje posteljice, porod s carskim rezom, zastoj rasti ploda, nizko ali visoko porodno težo, mrtvorojenost, perinatalno umrljivost in neonatalno obolevnost otrok *(45–49)*. Ugotovili so, da ima kar 47 % žensk, starejših od 50 let, zaplete v nosečnosti in da jih 63 % potrebuje bolnišnično obravnavo *(50, 51)*. Otroci starejših staršev imajo pogosteje moten osebnostni razvoj, vedenjske motnje in sindrom kemične odvisnosti *(52)*. Starši, ki so ob rojstvu otroka starejši od 50 let, imajo praviloma manj energije za vzgojo otrok, so pogosteje kronično bolni in umrejo pred polnoletnostjo otrok *(53)*.

Zaradi povečane možnosti zapletov in negativnega vpliva na zdravje ter razvoj otrok večina priporoča izvajanje postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo le v reproduktivnem obdobju ženske, to pa je predvidoma do 50. leta starosti *(37)*. V ASRM so to mejo postavili nekoliko višje in odsvetujejo te postopke po 55. letu starosti. Poudarjajo pa, da zgoraj navedena tveganja niso odvisna le od starosti ženske oz. para, temveč tudi od pridruženih bolezni, zato je njihova ocena vedno individualna *(39)*. Pri vseh parih je potrebno opraviti svetovanje pred zanositvijo in jih seznaniti s predvidenimi tveganji *(18, 37)*.

PRIPOROČILA

Pri obravnavi bolnic s težavami, opisanimi v pričujočem prispevku, veljajo naslednja priporočila *(18)*:

- Ženske je potrebno seznaniti, da plodnost s starostjo upada in da sta možnost naravne zanositve in uspešnost postopkov IVF pomembno manjša po 40. letu starosti. V primeru zanositve je povečano tveganje za spontane splave in kromosomske nepravilnosti ploda (stopnja II-2A).
- Zaradi hitrejšega upada plodnosti po 35. letu starosti je pri ženskah v poznem reproduktivnem obdobju priporočeno začeti

z obravnavo neplodnosti po šestih mesecih rednih spolnih odnosov brez zanositve (III-B).

- Ženskam, starejšim od 40 let, svetujemo postopke zunajtelesne oploditve po enem do dveh neuspešnih ciklih spodbujanja ovulacije (II-2B).
- Testi rezerve jajčnikov imajo slabo napovedno vrednost za zanositev po postopkih IVF, zato na osnovi teh rezultatov ne moremo odsvetovati postopkov IVF (II-2).
- Ženske z izčrpano rezervo jajčnikov je potrebno seznaniti z možnostjo IVF z darovano jajčno celico, kajti uspešnost teh postopkov je pomembno večja kot z uporabo lastnih celic (II-2B).
- Pri ženskah, starejših od 40 let, je potrebno opraviti svetovanje pred zanositvijo, jih seznaniti s tveganji nosečnosti, ugotavljati morebitne spremljajoče bolezni in jih spodbujati k zdravemu načinu življenja (III-B).

ZAKLJUČEK

Plodnost se z leti zmanjšuje in tudi s postopki IVF ne moremo nadoknaditi zmanjšane plodnosti, ki je posledica starosti. Postopki IVF z darovanimi ali odmrznjenimi jajčnimi celicami so uspešni tudi v zelo poznem reproduktivnem obdobju, vendar prinašajo številne medicinske, sociološke in etične probleme, zato niso splošno družbeno sprejemljivi in uveljavljeni. Več pozornosti je potrebno posvetiti izobraževanju, predvsem mladih, o tveganjih odlaganja rojstev na poznejše obdobje in jih spodbujati, da se odločijo za ustvarjanje družine v starostnem obdobju, ki je z biološkega in sociološkega vidika najprimernejše.

LITERATURA

1. Botting B, Dunnell K. Trends in fertility and contraception in the last quarter of the 20th century. Popul Trends. 2010; 100: 32–9.
2. Cabry R, Merviel P, Hazout A, et al. Management of infertility in women over 40. Maturitas. 2014; 78 (1): 17–21.
3. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. Hum Reprod. 2008; 23 (3): 538–42.
4. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. J Endocrinol Invest. 2016; 39 (11): 1259–65.
5. Armstrong S, Akande V. What is the best treatment option for infertile women aged 40 and over? J Assist Reprod Genet. 2013; 30 (5): 667–71.
6. Bulun SE. Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al., eds. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2011. p. 581–644.
7. Navot D, Bergh PA, Williams MA, et al. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. Lancet. 1991; 337 (8754): 1375–7.
8. Wilding M. Can we define maternal age as a genetic disease? Facts Views Vis Obgyn. 2014; 6 (2): 105–8.
9. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. Hum Reprod. 2003; 18 (6): 1137–9.
10. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, et al. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. Reprod Biol Endocrinol. 2009; 7: 101.
11. Pellestor F, Andreo B, Anahory T, et al. The occurrence of aneuploidy in human: lessons from the cytogenetic studies of human oocytes. Eur J Med Genet. 2006; 49 (2): 103–16.
12. Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, et al. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. Hum Reprod Update. 2017; 23 (6): 706–22.
13. May-Panloup P, Chretien MF, Jacques C, et al. Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2005; 20 (3): 593–7.
14. Ata B, Kaplan B, Danzer H, et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. Reprod Biomed Online. 2012; 24 (6): 614–20.
15. Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. Fertil Steril. 2016; 105 (5): 1307–13.
16. Herbert M, Kalleas D, Cooney D, et al. Meiosis and maternal aging: insights from aneuploid oocytes and trisomy births. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7 (4): a017970.
17. Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. Hum Mol Genet. 2007; 15 (16): 203–8.
18. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33 (11): 1165–75.
19. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod. 1992; 7 (10): 1342–6.
20. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. Maturitas. 1981; 3: 249–64.
21. Van Noord PA, Dubas JS, Dorland M, et al. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. Fertil Steril. 1997; 68 (1): 95–102.
22. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mülerian hormone. Reproduction. 2002; 124 (5): 601–9.
23. Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin. Semin Reprod Med. 2004; 22 (3): 253–67.
24. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, et al. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. Hum Reprod. 2002; 17 (8): 101–6.
25. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, et al. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. Menopause. 2004; 11 (6): 607–14.
26. Sabatini L, Zosmer A, Hennessy EM, et al. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. Reprod Biomed Online. 2008; 17 (1): 10–9.
27. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update. 2002; 8 (2): 141–54.

28. Bhide P, Gudi A, Shah A, et al. Anti-Mülerian hormone as a predictor of pregnancy following IVF. Reprod BioMed Online. 2013; 26: 247–52.
29. Haadsma ML, Groen H, Fidler V, et al. The predictive value of ovarian reserve tests for spontaneous pregnancy in subfertile ovulatory women. Hum Reprod. 2008; 23 (8): 1800–7.
30. Tsafrir A, Simon A, Margalioth E, et al. What should be the first-line treatment for unexplained fertility in women over 40 years of age – ovulation induction and IUI or IVF? Reprod BioMed Online. 2009; 19 (Suppl 4): 4334.
31. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum Reprod. 2004; 19 (7): 1548–53.
32. Hipp H, Crawford S, Kawwass JF, et al. National trends and outcomes of autologous in vitro fertilization cycles among women ages 40 years and older. J Assist Reprod Genet. 2017; 34 (7): 885–94.
33. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2013 assisted reproductive technology fertility clinic success rates report. Atlanta: US Dept of Health and Human Services; 2015.
34. Reljič M. Assisted reproduction in women over 40 years of age. In: Book of abstract: 3. International Menopause Society Regional Conference; 2017 Nov 16–18; Belgrade, Serbia. p. 26.
35. Vlaisavljević V, Knez J, Kovačič B. Medically assisted reproduction success and age – »how old is too old?«. In: Programme and book of abstracts: 13. Annual Meeting of the Mediterranean Society for Reproductive Medicine; 2015 May 14–16; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Mediterranean Society for Reproductive Medicine; 2015. p. 62.
36. Hourvitz A, Machtinger R, Maman E, et al. Assisted reproduction in women over 40 years of age: how old is too old? Reprod Biomed Online. 2009; 19 (4): 599–603.
37. Klitzman RL. How old is too old? Challenges faced by clinicians concerning age cutoffs for patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2016; 106 (1): 216–24.
38. Orvieto R, Bar-Hava I, Yoeli R, et al. Results of in vitro fertilization cycles in women aged 43–45 years. Gynecol Endocrinol. 2004; 18 (2): 75–8.
39. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility treatment when the prognosis is very poor or futile: a committee opinion. Fertil Steril. 2012; 98 (1): e6–9.
40. Tsafrir A, Simon A, Revel A, et al. Retrospective analysis of 1217 IVF cycles in women aged 40 years and older. Reprod BioMed Online. 2007; 14 (3): 348–55.
41. Serour G, Mansour R, Serour A, et al. Analysis of 2,386 consecutive cycles of *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above. Fertil Steril. 2010; 94 (5): 1707–12.
42. Smajdor A. The ethics of IVF over 40. Maturitas. 2011; 69 (1): 37–40.
43. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2011; 96: 277–85.
44. Doyle JO, Richter KS, Lim J, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous *in vitro* fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. Fertil Steril. 2016; 105 (2): 459–66.
45. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol. 2004; 104: 727–33.
46. Simchen MJ, Yinon Y, Moran O, et al. Pregnancy outcome after age 50. Obstet Gynecol. 2006; 108 (5): 1084–8.
47. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. Obstet Gynecol. 2005; 105 (5): 983–90.
48. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, et al. The perinatal effects of delayed childbearing. Obstet Gynecol. 2005; 105 (6): 1410–8.
49. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. Obstet Gynecol. 1999; 93 (1): 9–14.
50. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy in women 50 or more years of age:outcomes of 22 consecutively established pregnancies from oocyte donation. Fertil Steril. 1995; 64 (1): 111–5.
51. Simchen MJ, Yinon Y, Moran O, et al. Pregnancy outcome after age 50. Obstet Gynecol. 2006; 108 (5): 1084–8.
52. Sieh DS, Visser-Meily JM, Oort FJ, et al. Risk factors for problem behavior in adolescents of parents with a chronic medical condition. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2012; 21 (8): 459–71.
53. Mac Dougall K, Beyene Y, Nachtigall RD. 'Inconvenient biology': advantages and disadvantages of first-time parenting after age 40 using in vitro fertilization. Hum Reprod. 2012; 27 (4): 1058–65.

Bojana Pinter[1]

Kontracepcija v perimenopavzi

Contraception in Perimenopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: menopavza, maternični vložek, hormonska kontracepcija

V perimenopavzi se plodnost zmanjšuje, zato je tveganje za neželeno nosečnost manjše, ni pa zanemarljivo, zato je tudi v tem obdobju treba svetovati ustrezno kontracepcijo. Izbrana kontracepcija naj bo učinkovita in varna, primerna za zdravstveno stanje posameznice. Priporočila, ki temeljijo na z dokazi podprti medicini, so nam lahko v pomoč pri svetovanju najustreznejše izbire kontracepcijske metode v tem obdobju. V prispevku prikazujemo možnosti kontracepcije v perimenopavzi.

ABSTRACT

KEY WORDS: menopause, intrauterine device, hormonal contraception

Fertility declines in perimenopause. Thus, the risk of unwanted pregnancy is smaller, but not negligible. Therefore, appropriate contraception should be counselled in this life-period. The chosen contraception should be effective and safe, suited to the individual's health conditions. Recommendations on contraceptive use based on evidence-based medicine can help us in counselling about the optimal method of contraception for this life-period. The paper presents the possibilities of contraception in perimenopause.

[1] Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; bojana.pinter@kclj.si

UVOD

Perimenopavza je časovno obdobje takoj pred menopavzo, ko so prisotni endokrinološki, biološki in klinični znaki prihajajoče menopavze, in prvo leto po menopavzi. Začne se približno dve do pet let pred menopavzo in se konča leto dni po njenem nastopu *(1)*. Plodnost v perimenopavzi upada, vendar še obstaja možnost želene kot tudi neželene zanositve. V letu 2017 je po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje v Sloveniji rodilo 652 žensk, starih 40–44 let, ter 31 žensk, starih 45 let ali več. Dovoljeno je splavila 401 ženska, stara 40–44 let, ter 35 žensk, starih 45 let ali več *(2)*. Nosečnost v poznem rodnem obdobju je povezana s pogostejšimi zapleti: verjetnost za spontane splave narašča in znaša v starosti 45 let več kot 50 %, več je zapletov v nosečnosti (npr. sladkorna bolezen (SB) v nosečnosti in arterijska hipertenzija (AH)), višji pa sta tudi obolevnost in umrljivost ob porodu *(3)*. Stopnja dovoljene splavnosti, kot kazalec neželene nosečnosti, je bila v perimenopavzi leta 2017 v Sloveniji precej nižja (5,5/1.000 pri ženskah, starih 40–44 let, ter 0,5/1.000 pri ženskah, starih 45 let ali več), kot je splošna stopnja dovoljene splavnosti pri ženskah v rodni dobi (8,1/1.000) *(2)*. Kljub temu podatki opozarjajo, da tudi po 40. letu starosti spolno dejavna ženska potrebuje učinkovito in varno kontracepcijo.

PRIPOROČILA IN RAVEN DOKAZOV

Priporočila so potrebna, ker zajemajo področje, v katerem so zaradi raznovrstnih dognanj razlike v obravnavi in zdravljenju *(4)*. Smernice (angl. *guidelines*) oz. priporočila (angl. *position statement, recommendations*) pomenijo pomoč pri kliničnem odločanju, ne morejo pa ga nadomestiti. Dokončna odločitev o določeni vrsti in načinu zdravstvene obravnave in/ali zdravljenja bo vedno odvisna od stanja, okoliščin in želja posamezne bolnice ter klinične presoje ekipe, ki zanjo skrbi *(5, 6)*.

V smernicah oz. priporočilih so posamezna priporočila označena s stopnjo moči glede na z dokazi podprto raven *(5, 6)*:

- A-priporočilo: podprto z vsaj eno kakovostno kontrolirano randomizirano raziskavo ali z naborom dokazov eksperimentalnih raziskav ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih raziskav z majhno pristranostjo, z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo.
- B-priporočilo: podprto s kakovostnimi sistematičnimi pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortnimi raziskavami ali s samimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z zelo majhnim tveganjem za pristranost.
- C-priporočilo: podprto s kakovostnimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z majhnim tveganjem za pristranost.
- D-priporočilo: je podprto z dokazi iz primerov oz. skupin primerov ali z mnenjem strokovnjakov.
- Dobra klinična praksa: priporočeno ravnanje na podlagi kliničnih izkušenj strokovne skupine za pripravo priporočil.

Priporočila za rabo kontracepcije v perimenopavzi so povzeta po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) o rabi posameznih kontracepcijskih metod (Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, MEC), slovenskih priporočilih za rabo kombinirane hormonske kontracepcije, progestogenske oralne kontracepcije, maternične vložka in nujne kontracepcije ter priporočilih FSRH (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare) Združenega kraljestva o kontracepciji za ženske po 40. letu starosti *(4, 6–10)*.

KONTRACEPCIJA V PERIMENOPAVZI

Starost

Plodnost s starostjo upada. Starost sama po sebi ne predstavlja kontraindikacije za izbiro kontracepcije *(4)*. S starostjo pa se po-

gosteje pojavijo zdravstvena stanja, kot so npr. AH, SB, debelost in rak, ki lahko omejujejo rabo kontracepcije *(3)*.

Ženski moramo podati naslednja pojasnila *(6)*:

- Čeprav plodnost z leti upada in so spontane nosečnosti po 50. letu starosti redke, je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo do menopavze (dobra klinična praksa).
- Nosečnost in porod sta po 40. letu starosti povezana z večjimi tveganji za zdravje matere in novorojenčka kot pri ženskah, mlajših od 40 let (priporočilo B).
- S starostjo se zvišuje tveganje za srčno-žilne bolezni, debelost, raka dojke in rodil, kar lahko vpliva na izbiro ustrezne kontracepcijske metode (dobra klinična praksa).
- Kontracepcija ne vpliva na začetek ali trajanje simptomov menopavze, lahko pa prikrije znake in simptome menopavze (priporočilo C).

Primernost kontracepcijskih metod

Stanja, ki se pojavijo v perimenopavzi, lahko omejujejo rabo posameznih kontracepcijskih metod.

Kategorije primernosti rabe določene kontracepcijske metode

Merila primernosti se nanašajo na varnost (neposredna zdravstvena tveganja) rabe določene kontracepcijske metode pri ženskah z določenimi zdravstvenimi tveganji. Na podlagi anamneze, usmerjenega kliničnega pregleda, in če je potrebno, še dodatnih laboratorijskih preiskav, lahko uporabnico glede na njeno zdravstveno stanje razvrstimo v eno od štirih kategorij primernosti rabe določene kontracepcijske metode *(11)*:

- Kategorija 1: stanje, kjer ni omejitve za uporabo kontracepcijske metode; kontracepcijska metoda se uporablja v vseh okoliščinah.
- Kategorija 2: stanje, kjer so prednosti oz. koristi uporabe kontracepcijske metode na splošno večje od teoretičnih ali dokazanih zdravstvenih tveganj; kontracepcijska metoda se običajno uporablja.
- Kategorija 3: stanje, kjer je teoretično ali dokazano tveganje običajno večje od prednosti oz. koristi uporabe kontracepcijske metode; raba kontracepcijske metode običajno ni priporočljiva, razen izjemoma, če niso na voljo ali niso sprejemljive druge primernejše metode.
- Kategorija 4: stanje, kjer uporaba kontracepcijske metode predstavlja nesprejemljivo zdravstveno tveganje; kontracepcijska metoda se ne uporablja.

V nekaterih primerih ali ob določenih stanjih sta začetek in nadaljevanje rabe določene kontracepcijske metode razvrščena v različni kategoriji (npr. če se določeno bolezensko stanje pojavi ob rabi kontracepcijske metode, se lahko nadaljevanje rabe razvrsti v višjo ali nižjo kategorijo) *(11)*. V perimenopavzi se zdravstvena tveganja zaradi več sočasnih stanj lahko povečajo *(3)*. V tabeli 1 prikazujemo izbor nekaterih stanj, ki so pomembna tudi v perimenopavzi.

Maternični vložek

Maternični vložek (angl. *intrauterine device*, IUD) z bakrom ali hormonom levonorgestrelom (LNG) je visoko učinkovita, varna in dolgodelujoča povratna kontracepcija. SZO jo uvršča med najbolj učinkovito in varno kontracepcijo *(7, 12)*. Ker deluje lokalno, je manj sistemskih učinkov in manj kontraindikacij kot pri hormonski kontracepciji *(9)*. V svetu, npr. v ZDA, je na voljo maternični vložek z bakrom (angl. *copper intrauterine device*, Cu-IUD), katerega predpisana raba je do deset let, raziskave pa kažejo, da je učinkovit kot kontracepcija do 12 let. V Kanadi imajo na voljo Cu-IUD s predpisano rabo od pet do 12 let *(3)*. V Združenem kraljestvu so na voljo različni Cu-IUD s predpisano rabo od pet do deset let, zato priporočajo, da Cu-IUD, ki vsebuje ≥ 300 mm^2 bakra, ostane v maternici vse do menopavze,

Tabela 1. Zbirna tabela kategorij primernosti rabe kontracepcije ob izbranih stanjih *(11)*. Z – začetek rabe kontracepcijske metode, N – nadaljevanje rabe kontracepcijske metode, 1–4 – kategorije primernosti rabe kontracepcijske metode, ITM – indeks telesne mase, VTE – venska trombembolija.

Stanje	Kombinirana hormonska kontracepcija	Progestogenska oralna kontracepcija	Maternični vložek	
			Z bakrom	Z levonorgestrelom
Kajenje				
• starost < 35 let	2	1	1	1
• starost ≥ 35 let				
• < 15 cigaret na dan	3	1	1	1
• ≥ 15 cigaret na dan	4	1	1	1
• prenehanje kajenja pred < 1 letom	3	1	1	1
• prenehanje kajenja pred ≥ 1 letom	2	1	1	1
Debelost				
• ITM ≥ 30–34 kg/m^2	2	1	1	1
• ITM ≥ 35 kg/m^2	3	1	1	1
Več dejavnikov tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni	3/4	2	1	2
Povišan krvni tlak				
• ustrezno zdravljen	3	1	1	1
• stalno povišan krvni tlak				
• sistolični 140–159 mmHg ali diastolični 90–94 mmHg	3	1	1	1
• sistolični ≥ 160 mmHg ali diastolični ≥ 95 mmHg	4	1	1	1
• bolezni arterij	4	2	1	2
Venska trombembolija				
• VTE v preteklosti	4	2	1	2
• sedanja VTE (na antikoagulantnem zdravljenju)	4	2	1	2
• VTE v družinski anamnezi				
• sorodnik v prvem kolenu < 45 let	3	1	1	1
• sorodnik v prvem kolenu ≥ 45 let	2	1	1	1
• večji kirurški poseg				
• z daljšo imobilizacijo	4	2	1	2
• brez daljše imobilizacije	2	1	1	1
• manjši kirurški poseg brez imobilizacije	1	1	1	1
• nepomičnost, ki ni v povezavi s kirurškim posegom (npr. odvisnost od invalidskega vozička, izčrpavajoča bolezen)	3	1	1	1
Glavoboli	Z | N			
• nemigrenski (blagi, hudi)	1 | 2	1	1	1
		Z | N		
• migrena brez avre	2 | 3	1 | 2	1	2
• migrena z avro	4	2	1	2
• migrena z avro v preteklosti (pred ≥ 5 leti)	3	2	1	2

če je Cu-IUD vstavljen po 40. letu *(6)*. Dolgotrajno učinkovitost Cu-IUD TCu 380A so potrdile tudi obsežne raziskave SZO *(12)*. V Sloveniji imamo na voljo Cu-IUD Flexi T 300 in 380, ki sta predpisana za rabo do pet let.

Pri ženskah, ki jim vstavimo Cu-IUD z ≥ 300 mm^2 bakra pri starosti 40 let ali kasneje, lahko Cu-IUD ostane v maternici še eno leto po menopavzi, če menopavza nastopi po 50. letu, oz. dve leti, če menopavza nastopi pred 50. letom (priporočilo D) *(6, 9)*.

Maternični vložek z levonorgestrelom (angl. *levonorgestrel intrauterine device*, LNG-IUD) je v Sloveniji na voljo s kontracepcijsko zaščito za pet let (Mirena®, Kyleena®) oz. tri leta (Jaydess®) *(13–15)*. Manjša LNG-IUD (Kyleenna® in Jaydes®) sta primerna tudi za manjše maternice, kar pogosteje srečamo v perimenopavzi *(3)*. Mirena® je predpisana še za zdravljenje menoragij neznanega vzroka in za petletno zaščito pred hiperplazijo maternične sluznice med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem *(13)*. Ob LNG-IUD so menstruacijske krvavitve praviloma šibkejše in redkejše, kar pomembno zmanjša tveganje za anemije zaradi menoragij v perimenopavzi *(6)*. Pri rabi materničnih vložkov upoštevamo kriterije primernosti, kot so navedeni v slovenskih priporočilih za rabo materničnega vložka *(9)*.

V pregledu raziskav o rabi LNG-IUD, ki so predpisani za pet let (Mirena®, 52 mg LNG), je bilo ugotovljeno, da kontracepcijska učinkovitost traja do sedem let med ženskami, ki so bile ob vstavitvi vložka starejše od 25 let. V nobeni od štirih raziskav ni bilo ugotovljene nosečnosti med petim in sedmim letom uporabe *(16)*. FSRH podpira podaljšano uporabo Mirene® za kontracepcijo do starosti 55 let, če je ta vstavljena pri starosti 45 let ali več in če se ne uporablja kot progestogenski sestavni del hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) za zaščito maternične sluznice *(6)*.

Pri ženskah, ki jim vstavimo LNG-IUD Mirena® v starosti 45 let ali kasneje, lahko ta ostane v maternici sedem let ali več oz. dokler ni potrjena menopavza (dobra klinična praksa) *(6, 9)*.

Progestogenska oralna kontracepcija

Progestogenska oralna kontracepcija (POK) je pomembna izbira za ženske, ki želijo učinkovito preprečiti zanositev, saj ima manj kontraindikacij kot kombinirana hormonska kontracepcija (KHK) in se pod določenimi pogoji uporablja tudi pri kroničnih boleznih. Slednje je podrobno prikazano v slovenskih priporočilih za rabo POK. Tako se POK lahko uporablja pri ženskah v perimenopavzi, pri katerih je raba pripravkov z estrogeni kontraindicirana, npr. zaradi kajenja, debelosti, migren z žariščnimi znaki, AH, anamneze venske trombembolije (VTE) ali SB z žilnimi zapleti *(8)*.

Ženski moramo pojasniti, da POK ne poveča tveganja za VTE, možgansko kap ali srčno kap in da ni dokazov, da bi POK vplivala na kostno maso (priporočilo B) *(6)*.

Ženski moramo pojasniti, da lahko prejema POK do 55. leta starosti, ko se pojavi naravni upad plodnosti (dobra klinična praksa) *(8)*.

Kombinirana hormonska kontracepcija

KHK je na voljo v obliki tablet kot kombinirana oralna kontracepcija (KOK), vaginalni obroček ali kot kontracepcijski kožni obliž. Za vse tri oblike veljajo enaka priporočila za rabo, kot so navedena v slovenskih priporočilih za rabo KHK *(4)*.

Ženski, ki kadi, in je stara 35 let ali več, moramo svetovati, naj preneha s KHK, saj je to starost, pri kateri prekomerno tveganje umrljivosti, povezane s kajenjem, postane klinično pomembno (dobra klinična praksa) *(6)*.

Tveganje za VTE in srčno-žilne zaplete, kot sta možganska kap in srčni infarkt, naraste po 40. letu starosti. Raba KHK poveča tveganje za VTE, tveganje pa je odvisno od vrste progestogena v KHK. Tveganje za srčno-žilne zaplete je odvisno od odmerka

etinilestradiola. Najnižje tveganje za VTE je v kombinaciji etinilestradiola z LNG, za srčno-žilne zaplete pa pri KOK ultranizkih odmerkov z 20 µg etinilestradiola. Vse dejavnike tveganja je treba še posebej pozorno opredeliti pri prvem predpisovanju KHK po 40. letu starosti *(6)*.

KOK z LNG naj bo prva izbira med KOK za ženske, starejše od 40 let, zaradi manjšega tveganja za VTE v primerjavi s pripravki, ki vsebujejo druge progestogene (dobra klinična praksa) *(6)*.

KOK z ≤ 30 µg etinilestradiola naj bo prva izbira med KOK za ženske, starejše od 40 let, zaradi manjšega tveganja za VTE, bolezni srca in ožilja ter možganske kapi v primerjavi s pripravki, ki vsebujejo večje odmerke estrogena (priporočilo C) *(6)*.

Ženske po 40. letu pogosto pridobijo na teži, zato je treba ženski pojasniti povišano tveganje za VTE zaradi starosti in debelosti in redno spremljati indeks telesne mase (ITM), če ženska uporablja KHK *(6)*.

KHK lahko zmanjša menstruacijsko krvavitev in bolečine, kar je lahko še posebej pomembno pri ženskah, starejših od 40 let (priporočilo A) *(6)*.

Pri ženskah, starejših od 40 let, tveganje za srčno-žilne bolezni narašča s starostjo in se s KHK ob prisotnih dejavnikih tveganja (debelost, AH, SB in kajenje) še poveča. Če ni prisotnih dejavnikov tveganja, se KHK lahko uporablja do 50. leta starosti *(4, 6)*. Po 50. letu lahko ženska izbere varnejšo POK ali nehormonske metode. Ženske, ki želijo uporabljati KHK zaradi nekontracepcijskih koristi tudi po 50. letu, je treba obravnavati posamezno z dobro klinično presojo in izbiro po pojasnilu *(6)*.

Ženski, stari 50 let in več, moramo svetovati, naj preneha uporabljati KHK za kontracepcijo in uporabi drugačno, varnejšo metodo (dobra klinična praksa) *(6)*.

Raba KHK je povezana z drugimi nekontracepcijskimi koristmi, kot so zmanjšano tveganje za raka na jajčnikih in maternični sluznici, ki traja še več desetletij po prenehanju rabe *(8)*. Prav tako lahko KHK pomaga vzdrževati mineralno gostoto kosti v primerjavi z neuporabo hormonov v perimenopavzi. V metaanalizah so sicer ugotovili rahlo povečano tveganje za nastanek raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo KOK, vendar brez znatnega tveganja za raka dojke deset let po prenehanju rabe KOK *(6)*. KHK lahko učinkovito ublaži žilno-motorične simptome v perimenopavzi, še posebej ob neprekinjeni rabi KHK brez enotedenskega premora, ob hkratni učinkoviti kontracepcijski zaščiti. Metaanalize kažejo, da je neprekinjena raba KHK varna, učinkovita in da jo ženske dobro prenašajo *(3)*.

Druge kontracepcijske metode

Nepovratna sterilizacija je učinkovita metoda kontracepcije za ženske, ki ne želijo več roditi. Sterilizacija preko trebušne stene s prekinitvijo jajcevodov zmanjša tveganje za raka jajčnikov *(8)*. Če se ženska približuje naravni neplodnosti, so koristi sterilizacije lahko časovno omejene, zato je treba razmisliti o nekirurških metodah *(6)*.

Ženski moramo pojasniti, da sterilizacija ne spremeni ali odpravi menstruacijskega ciklusa (priporočilo D) *(6)*.

Raba pregradnih metod, kot so kondom, diafragma in spermicidi, ni odvisna od starosti in skorajda ni kontraindikacij za njihovo rabo *(6, 17)*. Pregradne metode so po 40. letu lahko bolj učinkovite zaradi zmanjšane plodnosti ter rednejše in dosledne rabe. Raba kondoma, samega ali v kombinaciji z drugo metodo, je pomembna za posameznike, ki so izpostavljeni večjemu tveganju za prenos spolno prenosljivih okužb. Učinkovita raba pregradnih metod je načeloma zelo odvisna od uporabnice oz. uporabnika. Raba kondoma je lahko omenjena, če ima moški motnje erektilne funkcije, raba diafragme in/ali spermicidov pa zaradi prolapsa nožnice *(6)*.

Naravno načrtovanje družine predvideva obdobno vzdržnost. V perimenopavzi so naravne metode nezanesljive zaradi neredno-sti menstruacijskih ciklov. Prav tako je

manj zanesljiva metoda prekinjen spolni odnos *(6)*.

Za rabo peroralne nujne kontracepcije ni starostne omejitve, niti kontraindikacij. Pri uporabi Cu-IUD kot nujne kontracepcije je treba upoštevati običajne kontraindikacije za IUD *(10)*.

Ženskam, starejšim od 40 let, ki še vedno potrebujejo kontracepcijo, je treba po nezaščitenem spolnem odnosu ponuditi nujno kontracepcijo, če ne želijo zanositi (dobra klinična praksa) *(6)*.

Prenehanje rabe kontracepcije

Menopavzo klinično opredelimo po enem letu brez menstruacijskih krvavitev. Menopavza običajno nastopi v starosti 45–55 let *(18)*. V razvitem svetu v povprečju nastopi v 52. letu starosti, to velja tudi za Slovenijo *(1)*. Pri skoraj vseh ženskah (96 %) menopavza nastopi do 55. leta starosti *(18)*.

Na splošno lahko vse ženske prenehajo z rabo kontracepcije v starosti 55 let, saj je spontana zanositev po tej starosti izredno redka tudi pri ženskah, ki še vedno imajo menstruacijsko krvavitev (dobra klinična praksa) *(6)*.

Če ženska, stara 55 let ali več, ne želi prenehati z uporabo kontracepcije, se lahko razmisli o nadaljevanju rabe, pri čemer je treba upoštevati koristi in tveganja za posameznico (dobra klinična praksa) *(6)*.

Opredelitev menopavze je ob sočasni rabi hormonske kontracepcije, tako KHK kot POK, lahko otežena, saj hormonska kontracepcija opredeljuje pojav prekinitvenih krvavitev, hkrati pa zniža vrednosti folikel stimulirajočega hormona (FSH). Za oceno menopavznega statusa je priporočena opustitev hormonske kontracepcije za mesec ali dva ob rabi druge nehormonske kontracepcije. Če se po opustitvi pojavi menstruacijska krvavitev, menopavza še ni nastopila. Če se v mesecu ali dveh ne pojavi menstruacijska krvavitev, se lahko opravita dve meritvi FSH v razmiku šest do osem tednov. FSH se lahko meri sicer že dva tedna po opustitvi hormonske kontracepcije. Če sta obe izmerjeni vrednosti FSH > 30 IU/l in je ženska starejša od 50 let, je verjetnost zanositve majhna. Treba pa je vedeti, da v perimenopavzi FSH vrednosti nihajo in zato s tem načinom ne moremo določiti menopavze *(3)*. Nobena vrednost FSH ne more povsem zagotoviti, da je ženska v pomenopavzi. Okvirno velja, da vrednosti FSH > 25 IU/l, še posebej, če jih spremljajo vročinski oblivi, kažejo na pozno prehodno menopavzno obdobje in popuščanje jajčnikov. V pomenopavzi pa so vrednosti FSH precej višje, 70–100 IU/l *(19)*.

Ženske, ki uporabljajo KHK ali HNZ, imajo znižane ravni estradiola in gonadotropinov; merjenje teh hormonov ne daje točnih informacij, na osnovi katerih bi svetovali glede menopavze in kdaj prenehati uporabljati kontracepcijo (priporočilo D) *(6)*.

Pri POK je odsotnost menstruacijskih krvavitev pogosta, zato je menopavzo težko določiti in lahko ženska prejema POK do 55. leta starosti *(3)*.

Če želi ženska, stara 50–55 let, prenehati s POK, se lahko po potrebi dvakrat zapored izmeri raven FSH v presledku šest tednov ob prejemanju POK. Če sta obe izmerjeni vrednosti FSH > 30 IU/l, je to znak popuščanja delovanja jajčnikov, ne pa neplodnosti; z rabo POK ali pregradno kontracepcijo naj uporabnica nadaljuje še eno leto (dobra klinična praksa) *(8, 20)*.

Nehormonske metode, vključno s Cu-IUD, naj ženska uporablja vse do enega leta po menopavzi *(3)*.

Maternični vložka ne smemo pustiti v maternici za nedoločen čas, ko ni več potrebno, saj lahko postane žarišče okužbe (priporočilo D) *(6)*.

Hormonsko nadomestno zdravljenje in kontracepcija

HNZ ni kontracepcija. Raziskave kažejo, da sekvenčna kombinirana HNZ zavre ovulacijo le v 40 %, prav tako so merjenja FSH nezanesljiva.

Ženski, ki uporablja sekvenčno kombinirano HNZ, moramo pojasniti, da HNZ ni kontracepcija (priporočilo D).

Uporabnice kontinuiranega kombiniranega HNZ praviloma začnejo s HNZ eno leto po menopavzi, ko kontracepcija ni več potrebna.

Ženske lahko uporabljajo LNG-IUD Mirena® v kombinaciji z estrogenom do pet let za zaščito maternične sluznice kot del načrta HNZ. Ženska, ki uporablja Mireno® v ta namen, mora zamenjati pripomoček vsakih pet let (priporočilo D).

POK ni predpisana za zaščito maternične sluznice ob HNZ, zato se je v ta namen ne more priporočiti (dobra klinična praksa).

Po priporočilih FSRH se lahko POK uporablja kot kontracepcijo sočasno s sekvenčnim kombiniranim HNZ, vendar ta kombinacija še ni znanstveno potrjena. Zanjo so še posebej primerne starejše vrste POK (npr. z LNG), ki pa v Sloveniji niso na voljo *(6)*.

KHK se lahko uporablja pri primernih ženskah, mlajših od 50 let, kot alternativa HNZ za ublažitev simptomov menopavze in preprečevanje izgube kostne mase (dobra klinična praksa) *(6)*.

ZAKLJUČEK

Kljub zmanjšani plodnosti je v perimenopavzi pomembna učinkovita in varna kontracepcija. Izbiro nam olajšajo priporočila za varno rabo kontracepcije. Nekontracepcijske koristi posamezne metode pa so lahko še dodaten dejavnik za odločitev o rabi učinkovite kontracepcije v tem obdobju.

LITERATURA

1. Žegura B. Menopavza. In: Takač I, Geršak K, eds. Ginekologija in perinatologija. 1. izd. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 49–55.
2. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Podatkovni portal. Zdravstveno stanje prebivalstva [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2016 [citirano 2018 Sep 28]. Dosegljivo na: https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/?px_language=sl&px_db=NIJZ+podatkovni+portal&rxid=bf1b0805-3895-4feb-a65a-7bcf21716d2c
3. Miller TA, Allen RH, Kaunitz AM, et al. Contraception for midlife women: a review. Menopause. 2018; 25 (7): 817–27.
4. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, et al. Smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. Zdrav Vestn. 2012; 81 (4): 277–88.
5. Geršak K, Fras Z, Rems M. Ali vemo, kakšne morajo biti dobre klinične smernice? Zdrav Vestn. 2016; 85 (1): 6–14.
6. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. FSRH Guideline: contraception for women aged over 40 years [internet]. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; c2017 [citirano 2018 Sep 29]. Dosegljivo na: https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/
7. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use: 5th ed [internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [citirano 2018 Sept 29]. Dosegljivo na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf
8. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T. Slovenske smernice za rabo progestogenske oralne kontracepcije. Zdrav Vestn. 2012; 81 (5): 355–62.
9. Pinter B, Trojner Bregar A, Imamović Kumalić S. Slovenske smernice za rabo materničnega vložka. Zdrav Vestn. 2012; 81 (9): 598–601.
10. Bizjak Ogrinc U, Korošec S, Pinter B. Smernice za rabo nujne kontracepcije. Zdrav Vestn. 2011; 80 (10): 727–33.
11. Pinter B, Srnovršnik T. Zbirna tabela stanj in kategorij primernosti rabe kombinirane hormonske kontracepcije, progestogenske oralne kontracepcije in materničnega vložka [internet]. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; c2017 [citirano 2018 Sep 29]. Dosegljivo na: https://issuu.com/reprodukcija/docs/kc-zbirna-tabela-slov_smernice-2012
12. UNDP/UNFPA/WHO/WORLD BANK Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP). Long-term safety and effectiveness of copper-releasing intrauterine devices: a case-study [internet]. Geneva: World Health Organization; c2008 [citirano 2018 Sep 29]. Dosegljivo na: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/reports/RHR_08_08/en/
13. Centralna baza zdravil. Mirena®: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenije Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2018 Sept 29]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/9F277FB478CDA50CC12579C2003F4AEE/$File/s-020643.pdf
14. Centralna baza zdravil. Kyleena®: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenije Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2018 Sept 29]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/1B9E9A3D77FB7073C12580B20004E0A3/$File/s-020758.pdf
15. Centralna baza zdravil. Jaydess®: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenije Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2018 Sep 29]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/B7C12981D179A79CC1257B6C00833D15/$File/s-018596.pdf
16. Wu JP, Pickle S. Extended use of the intrauterine device: a literature review and recommendations for clinical practice. Contraception. 2014; 89 (6): 495–503.
17. Pinter B. Kontracepcija. In: Takač I, Geršak K, eds. Ginekologija in perinatologija. 1. izd. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 145–53.
18. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs INFO project, United States Agency for International Development Bureau for Global Health Office of Population and Reproductive Health. Family planning: a global handbook for providers [internet]. Baltimore (MD) and Geneva: CCP and WHO; c2018 [citirano 2018 Sep 29]. Dosegljivo na: https://www.ippf.org/sites/default/files/family_planning_a_global_handbook_for_providers.pdf

19. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause [internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; c2018 [citirano 2018 Sep 30]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause/print?search=menopause%20contraception&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. FSRH clinical guidance: progestogen-only pills [internet]. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; c2015 [citirano 2018 Sep 29]. Dosegljivo na: https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-pop-mar-2015/

Damir Franić[1]

Hormonsko zdravljenje in menopavza – kako svetovne smernice umestiti v slovenski prostor?

Hormonal Treatment and Menopause – How to Incorporate Global Guidelines into the Slovenian Framework?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: perimenopavzne težave, hormonsko zdravljenje, menopavza

Hormonsko zdravljenje je v zadnjih 18 letih doživelo velike spremembe. Številne meta-analize in randomizirane klinične raziskave so nedvomno pokazale vse prednosti in pomanjkljivosti hormonskega zdravljenja. Prišlo je do pomembnih sprememb v režimu jemanja in uporabe naravnih, ne več umetnih hormonov. Razlog za to je bilo tveganje za trombembolične zaplete, možgansko kap, koronarno srčno bolezen in zlasti za povečano incidenco raka na dojki po uporabi peroralnih sintetičnih gestagenov v kombinaciji s konjugiranim konjskim estrogenom. V Sloveniji je treba slediti novim dognanjem in prilagoditi hormonsko zdravljenje možnostim in potrebam tukajšnjega prostora. Danes je jasno, da je hormonsko zdravljenje še vedno najboljši način za zmanjšanje perimenopavznih težav. Če se začne dovolj zgodaj, bistveno preprečuje aterosklerotične spremembe na ožilju, kar preventivno vpliva na bolezni srca in ožilja. Uporabljamo naravne hormone, ki se uporabljajo transdermalno (estrogen) oz. nožnično/peroralno (progesteron). Občasno je treba dodajati majhne količine testosterona, ki pa ga moramo predpisati magistralno.

ABSTRACT

KEY WORDS: perimenopausal symptoms, hormone therapy, menopause

In the last 18 years, hormonal treatment experienced a lot of changes. Numerous meta-analyses and randomized clinical trials undoubtedly revealed all the advantages as well as the disadvantages of hormone therapy. Important changes occurred in the use of bioidentical hormones instead of synthetic hormones. The reason lies in the considerable risks for thromboembolic diseases, coronary heart disease, stroke, and breast cancer, after using oral synthetic gestagens together with conjugated equine estrogen. In Slovenia, we have to follow the new instructions concerning hormonal treatment use and adjust to the possibilities and needs of the domestic environment. Today, it is clear that hormone therapy is still the therapy of choice for alleviating the perimenopausal symptoms. If used early enough, hormonal treatment prevents atherosclerotic changes on the vessels, which has a preventive effect on heart and vessel diseases. We use natural hormones that are applied transdermally (estrogen) and vaginally/orally (progesterone). Sometimes a small dosage of testosterone is necessary, which must be prescribed as a custom compounded hormone therapy.

[1] Doc. dr. Damir Franić, dr. med., Ginekologija Dr. Franić d. o. o., Celjska cesta 10, 3250 Rogaška Slatina; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; ginekologija.drfranic@siol.net

UVOD

Menopavza ali zadnja menstruacija v življenju ženske je biološki dogodek, ki je lahko vzrok za številne kratkoročne ali dolgoročne posledice, ki lahko vplivajo na kakovost in včasih tudi trajanje življenja. Med kratkoročne posledice štejemo vazomotorno nestabilnost, psihološke in psihosomatske motnje. Med srednjeročne prištevamo urogenitalni sindrom. Med dolgoročne posledice pa sodijo bolezni srca in ožilja, osteoporoza in Alzheimerjeva bolezen. Hormonsko zdravljenje (HZ) je prva izbira pri zdravljenju perimenopavznih simptomov, kot so vročinski oblivi, nočno znojenje, nespečnost, nervoznost in zmanjšan libido *(1)*.

Pretekla desetletja so prinesla številna nihanja v odnosu do HZ, in sicer od navdušenja do skoraj popolnoma odklonilnega odnosa do HZ v perimenopavzi in pomenopavzi. Številne epidemiološke in klinične raziskave ter opazovalne raziskave so zagovarjale uporabo HZ tako pri odpravljanju perimenopavznih težav kot pri preventivi njenih kasnejših posledic vse do leta 2002, ko je randomizirana klinična raziskava WHI (Women's Health Initiative) spremenila pogled na vse, kar smo desetletja verjeli *(1, 2)*.

Od takrat pa vse do danes so si združenja za menopavzo (Evropsko združenje za menopavzo in andropavzo, Mednarodno združenje za menopavzo in Severnoameriško združenje za menopavzo) prizadevala ponuditi najboljšo možno rešitev za ženske v obdobju perimenopavze, zgodnje in tudi pozne pomenopavze. Obdobje po raziskavi WHI je uveljavilo druge možnosti za odpravo perimenopavznih težav, žal pa so vse zamenjave pokazale, da odpravijo perimenopavzne težave le za 50 %, kar je skoraj na ravni placeba *(3, 4)*. HZ je zato še vedno glavno orodje za izboljšanje kakovosti življenja žensk v perimenopavzi in tudi v pomenopavznem obdobju. Združenja za menopavzo so do leta 2017 še vedno zagovarjala kombinacijo konjugiranega konjskega estrogena (KKE) in gestagenov ali kombinacijo 17-β estradiola ter gestagenov *(5, 6)*. Šele zadnje smernice so končno začele priznavati, da je uporaba naravnih hormonov, zlasti na način, da se izognemo prvemu prehodu skozi jetra, najboljša terapija za vse ženske. Vzrok za to je bistveno zmanjšanje stranskih učinkov HZ, zlasti kadar govorimo o trombemboličnih zapletih, raku dojke, tveganju za možgansko kap in koronarni srčni bolezni *(7, 8)*.

Za slovenski prostor je izrednega pomena umestitev svetovnih, v glavnem anglosaksonskih, smernic v evropski prostor. Izjemno pomembno je, kako na podlagi z dokazi podprte medicine izbrati najboljše možno individualno zdravljenje za slovenske ženske v menopavzi, ki bo zadovoljilo osnovno merilo, da korist HZ bistveno presega tveganja, ki ga to utegne izzvati.

PREDNOSTI UPORABE NARAVNIH HORMONOV V PRIMERJAVI Z OSTALIMI SPOLNIMI STEROIDI

Treba je poudariti, da je večina randomiziranih kliničnih raziskav v 90. letih prejšnjega stoletja in na začetku tisočletja uporabljala KKE in sintetični gestagen (največkrat medroksiprogesteron acetat (MPA)) *(2, 9, 10)*.

KKE se pridobiva iz urina brejih kobil. To je zmes v glavnem estradiol sulfata, estrona in močnega konjskega estrogena, androgena ter progestagena, ki jih ženski jajčniki ne proizvajajo *(11)*. Peroralni estradiol se v glavnem po oralni resorpciji pretvarja v estron. KKE, že obogaten z estronom, bo po peroralni uporabi dodatno dvignil raven estrona. To pripelje do biološkega neravnovesja in dodatnega trombotičnega delovanja, kar pri bolnicah s povečanimi dejavniki tveganja sproži resne stranske učinke. Pri tem estron kaže za dobro polovico manjšo biološko aktivnost kot estradiol *(12)*. Zelo močni konjski estrogeni kažejo na močno delovanje estrogensko pogojene jetrne presnove, ki povzroča

tako pozitivne kot tudi negativne učinke. Eden od rezultatov tega je podvojena sinteza spolni hormon vezalnega globulina kot kazalnika zelo močne jetrne stimulacije *(13)*. To je tudi razlog, zakaj je treba uporabljati naravni estradiol in zakaj so vse raziskave, ki so uporabljale kombinacijo KKE in MPA, pokazale, da je tveganje pri uporabi slednjih večje od koristi za zdravje pomenopavznih žensk.

Tudi protrombotično delovanje KKE je bistveno večje kot pri estradiolu, ne glede na odmerek estradiola in ne glede na to, ali je dodan gestagen ali ne *(14)*. Znana je tudi povezava med koncentracijo estrona in indukcijo trombina, ki je označevalec povečanega strjevanja krvi. Zato je KKE, ki je bogat z estronom, nevarnejši za trombotične zaplete, kot estradiol. Relativno tveganje (angl. *relative risk*, RR) je 2,08 in tudi tveganje za koronarno srčno bolezen je večje kot pri uporabnicah estradiola *(15)*. Velika finska kohortna raziskava je pokazala, da HZ z estradiolom bistveno zmanjša tveganje za koronarno srčno bolezen tako pri mlajših od 60 let (RR = 0,53), kot tudi pri starejših od 60 let (RR = 0,76) in sicer ne glede na to, ali so prejemale sintetične gestagene ali ne *(16)*.

Naravni mikronizirani progesteron ima, razen na endometrij, bistveno ugodnejši spekter delovanja kot sintetični gestagen *(17)*. MPA vpliva na večino ugodnih učinkov estradiola, in sicer na endotelno funkcijo, trombotične učinke, maščobni profil, presnovo ogljikovih hidratov, odpornost na inzulin in sladkorno bolezen. Peroralno uporabljen progesteron znižuje krvni tlak, kar dodatno ugodno vpliva na preprečevanje srčnožilnih dogodkov *(18)*. Poleg tega peroralno uporabljen naravni progesteron deluje blago pomirjevalno, kar izboljšuje spanec *(19)*.

INDIVIDUALIZACIJA HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA

Danes velja načelo, da se za vsako posamezno nico določi najmanjši možni odmerek hormonov, ki zadovoljuje njene potrebe. Pri tem je nujno po eni strani upoštevati vse dejavnike tveganja bolnice in jim prišteti dejavnike tveganja HZ. Na drugi strani pa so koristi, ki so posledica HZ. Razmerje med enim in drugim bo določalo izbiro, način in trajanje HZ *(1)*. Vsa strokovna srečanja, ki obravnavajo menopavzno medicino in HZ zadnjih 20 let, pripisujejo individualizaciji HZ prav poseben pomen. Žal je v vsakodnevni klinični praksi to redkokdaj zaživelo. Razlog za to je v dejstvu, da je farmacevtska industrija na trgu v glavnem ponujala kombinacije naravnega estrogena in sintetičnega gestagena v stalnih kombinacijah, zato je bila možnost individualizacije HZ v pravem pomenu besede nezadostna. Danes imamo na srečo več možnosti uporabe različnih hormonov v različnih odmerkih. V glavnem kombiniramo naravne estrogene in mikronizirani progesteron tako, da perimenopavznim ženskam ciklično dodajamo progesteron 10 ali 14 dni v ciklu, ženskam v pomenopavzi pa dodajamo progesteron neprekinjeno, kadar predpisujemo HZ.

IZBIRA HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA GLEDE NA KORISTI IN TVEGANJA

Pri predpisovanju estrogenov je treba vedeti, kakšno hormonsko stanje želimo ustvariti. Če želimo ustvariti hormonsko stanje, značilno za pomenopavzo, kjer prevladuje estron, se bomo odločili za uporabo peroralnih estrogenov, saj se vsi presnavljajo v estron. Če želimo ustvariti hormonsko stanje, ki je veljalo pred menopavzo, ko prevladuje predvsem estradiol, se odločamo za druge oblike estrogenov (transdermalni, nosni, perkutani ali nožnični) *(1)*. To je fiziološki pristop pri HZ. V praksi pri izbiri velja farmakološki pristop tako pri peroralnih kot ne-peroralnih pripravkih *(20)*.

Prednost peroralnih pripravkov je njihova presnova v jetrih, kar pomeni, da ugodno vplivajo na presnovo maščob. Znižajo tako celotni holesterol kot tudi lipoproteinske delce nizke gostote (angl. *low density*

lipoprotein, LDL) za 20–30 % in zvišajo lipoproteinske delce visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL) in trigliceride v prvih treh mesecih uporabe, ta učinek pa žal že po šestih mesecih izzveni *(21)*. Pomanjkljivost peroralnih estrogenov je v indukciji spolne hormone vezalnega globulina, kar povzroči znižanje ravni prostega, biološko aktivnega estrogena v krvi. S transdermalno uporabo estrogenov se izognemo pojavu prvega prehoda skozi jetra. Na ta način odpadejo vsi učinki presnove estrogena v jetrih, predvsem na dejavnike strjevanja krvi, presnovo maščob in sistem renin-angiotenzin. Transdermalna uporaba je zato priporočljiva pri ženskah z dejavniki tveganja za trombembolijo, težavami z malabsorpcijo, žolčnimi kamni in tistih, ki so prebolele katero koli jetrno bolezen. Stranski učinki transdermalne uporabe estrogena so večinoma lokalne narave, npr. lokalni odziv kože na mestu namestitve obliža.

Uporabi gestagenov se zadnja leta tudi v Sloveniji izogibamo in uporabljamo mikronizirani progesteron, čeprav ni dostopen v fiksnih preparatih skupaj z estrogeni, torej ga moramo dodajati ciklično ali neprekinjeno. Mikronizirani progesteron lahko dodajamo estrogenu peroralno ali nožnično, medtem ko se transdermalna uporaba zaradi nezadostne zaščitne vloge endometrija ne priporoča *(22)*. Uporaba mikroniziranega progesterona ima številne ugodne učinke tako na srčno-žilni sistem kot tudi na tveganje za nastanek raka na dojki. Veliko je bilo ugibanj, ali progesteron enako dobro varuje endometrij kot gestageni. Pomembno se je spomniti, da gestageni verjetno nikoli ne bi bili sintetizirani, če bi strokovnjaki v zgodnjih 60. letih prejšnjega stoletja po nastalem preplahu zaradi uporabe visokih odmerkov neoponiranega estrogena in posledično izzvanem raku endometrija znali sintetizirati peroralni progesteron. Gestageni so bili torej narejeni z enim poglavitnim ciljem: za popolno zaščito endometrija. Največja randomizirana klinična raziskava, ki je imela za nalogo oceniti vlogo različnih gestagenov in progesterona pri zaščiti endometrija, je nedvomno pokazala, da progesteron v zaščiti endometrija ni nič slabši kot gestageni *(23)*. Ugotovitve so prikazane v tabeli 1.

Glede vpliva progesterona na srčno-žilne dogodke so velike randomizirane klinične raziskave potrdile, da KKE in MPA nedvomno povečata tveganje za koronarno srčno bolezen, trombembolične zaplete in možgansko kap *(23, 24)*. Canonico in sodelavci so v veliki metaanalizi potrdili, da peroralni estrogen poveča tveganje za trombembolične zaplete, transdermalni pa ne *(25)*. Ista raziskovalna skupina je dokazala tudi, da MPA in gestageni, ki so derivati norpregnana, značilno prispevajo k večji incidenci trombemboličnih zapletov kot uporaba progesterona *(26)*. Na koncu so Simon in sodelavci v svoji nekoliko filozofski raziska-

Tabela 1. Stopnja kompleksne hiperplazije endometrija v raziskavi PEPI (The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study). HZ - hormonsko zdravljenje, KKE - konjugirani konjski estrogen, MPA - medroksiprogesteron acetat.

Uporaba HZ (več kot tri leta)	Stopnja tveganja za kompleksno hiperplazijo endometrija
KKE	27/119
KKE + MPA ciklično	2/118
KKE + MPA neprekinjeno	0/120
KKE + progesteron 200 mg ciklično 12 dni/mesec	0/120

[a] izražena v absolutnih številkah

vi razmišljali, kaj bi se zgodilo, če bi ženske v raziskavi WHI namesto peroralne kombinacije KKE in MPA prejemale transdermalni estradiol in peroralni ali nožnični progesteron (100/200 mg sekvenčno). Zaključili so, da bi bilo po uporabi takšne hormonske kombinacije neprimerno manj tveganja za koronarno srčno bolezen, trombembolične zaplete, možgansko kap ali raka na dojki *(26)*.

Slovenska raziskava o vplivu izobraževanja na sodelovanje menopavznih žensk pri uporabi HZ je potrdila, da največji preplah in posledično opustitev HZ pri ženskah povzroči strah pred rakom na dojki *(27)*. Raziskava je trajala dve leti in od začetka do konca sledenja je bil na prvem mestu kot razlog za opustitev zdravljenja strah pred rakom na dojki *(28, 29)*.

Velika francoska kohortna raziskava E3N je pokazala, da so od 100.000 žensk, vključenih v raziskavo, tveganje za nastanek raka dojke opazili pri 54.548 pomenopavznih ženskah, ki pred vstopom v raziskavo nikoli niso prejemale HZ. Po šestih letih opazovanja ter 958 novoodkritih primerih raka na dojki so začeli opazovati tudi uporabo HZ. Pri ženskah, ki so uporabljale kombinacijo estrogena z gestageni, je bilo tveganje za nastanek raka 40 % (RR = 1,4), za razliko od manjšega tveganja pri tistih, ki so uporabljale kombinacijo estrogena in progesterona (RR = 0,9) *(30)*. To nedvomno kaže na povečano tveganje pri uporabnicah sintetičnih gestagenov. Nedvomno najmočnejše dokaze o vplivu gestagenov na pojavnost raka na dojki je pokazala ekipa strokovnjakov s Karolinskega inštituta v Stockholmu *(32, 33)*. Gre za enega najpomembnejših dokazov, kako različne kombinacije estrogena in gestagena/progesterona različno vplivajo na parenhim dojke. V raziskavi so 75 zdravih žensk razporedili v dve skupini. Ena skupina je uporabljala bodisi 0,625 mg KKE ali perkutani estradiol gel, in sicer 2,5 g 0,06-odstotnega gela (60 µg estradiola/g gela), skupaj 1,5 mg estradiola. Ob tem se je sekvenčno dodajalo bodisi 2,5 mg MPA peroralno bodisi 200 mg progesterona zadnjih 14 dni ciklusa. Ženskam v obeh skupinah so odvzeli biopsijske vzorce, in sicer pred HZ in po približno dveh mesecih (54–56 dni). Statistično značilna razlika je bila opažena v mamografski gostoti, celični proliferaciji in izražanju genov pri skupini žensk, ki je uporabljala KKE/MPA, pred HZ in dva meseca po njem. To je prva *in vivo* potrditev značilnih odgovorov tkiva dojk na uporabo bodisi sintetičnih bodisi naravnih hormonov. Ponovno se potrjujejo tudi različni vplivi različnih hormonov na tkivo dojk in posledično spremenjeno tveganje za razvoj raka na dojki *(32, 33)*.

KAKŠEN REŽIM IN NAČIN UPORABE HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA STA NAJPRIMERNEJŠA?

Do objave izsledkov velikih randomiziranih kliničnih raziskav, zlasti raziskave WHI leta 2002, je velika večina žensk zlasti v ZDA, Združenem kraljestvu, večjem delu Evrope in Južni Ameriki uporabljala večinoma peroralno HZ, in sicer sekvenčno ali neprekinjeno. Pred prekinitvijo raziskave WHI so navodila za zdravljenje najbolj dosledno upoštevali v Franciji. Razlog za to je bil v načinu in režimu HZ. V Franciji je namreč večina žensk uporabljala transdermalno HZ z estradiolom in progesteronom *(34)*. Številne raziskave so nato pokazale ugoden učinek transdermalne uporabe naravnih hormonov v primerjavi s peroralno uporabo *(31, 35–38)*. V tabeli 2 sta prikazana RR za trombembolične zaplete in možgansko kap glede na način uporabe *(38–40)*.

Danes je jasno, da je najboljši način zdravljenja v pomenopavzi transdermalna uporaba estrogena in peroralna/nožnična uporaba mikroniziranega progesterona, kar so potrdile tudi številne metaanalize in randomizirane klinične raziskave *(31, 35–40)*. V Sloveniji imamo že več kot 15 let

na voljo matrični transdermalni obliž, ki sprošča 50 µg 17-β estradiola na teden. Zadnji dve leti imamo na pozitivni listi tudi estrogensko pršilo s 17-β estradiolom. Ena škatlica vsebuje en plastični vsebnik s 56 razprški zdravila (1,53 mg/razpršek). Če uporabljamo en razpršek dnevno, se v 24 urah sprosti 21 µg estradiola, v dveh razprških 29 µg in v treh razprških 40 µg estradiola dnevno. Uporaba je odvisna od stopnje in pogostosti perimenopavznih težav. Pršilo ima prednost pred obliži, ker ne povzroča alergijskih odzivov na koži. Od 24. 3. 2017 je na tržišču tudi 0,06-odstotni estrogenski gel (0,6 mg/g gela) v 80 g tubi, ki pa ni na listi. Zdravilo je na seznamu esencialnih oz. nujno potrebnih zdravil in se uporablja, kadar z zdravili z dovoljenjem za promet ni mogoče doseči enakovrednih terapevtskih izidov *(41)*.

MAGISTRALNO PRIPRAVLJENI HORMONI KOT NASPROTJE SODOBNE MENOPAVZNE MEDICINE

Po drastičnem upadu uporabe hormonskih preparatov, ki jih je odobrila ameriška Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) po letu 2002, so se ženske začele množično odločati za uporabo magistralnih hormonskih pripravkov (MHP), ki so jih pripravljali v za to usposobljenih lekarnah. Vsa združenja za menopavzo so se na to odzvala z odsvetovanjem njihove uporabe v svojih smernicah. Kot razloge so navedli, da so to hormonski pripravki nejasne koncentracije, da njihova uporaba ni utemeljena z nobeno randomizirano klinično raziskavo (torej ni podprta z dokazi) ter da ne sovpada z zahtevami FDA *(5–8)*. Slednja zahteva vsaj dve neodvisni klinični raziskavi o učinkovitosti in stranskih učinkih, preden se zdravilo pošlje na trg. Kljub temu poraba MHP v ZDA eksponentno narašča. Uporablja jih več kot 2.500.000 žensk, starejših od 40 let *(42)*. V ZDA s strani FDA odobreno HZ uporablja 27 % žensk starosti 40–65 let, kar pomeni 2.867.280 žensk. To je zgolj nekoliko več od tistih, ki uporabljajo MHP. Žal trendi govorijo v prid dodatnemu naraščanju uporabe MHP, in sicer med 5–25 % v naslednjih dveh letih. Kar se tiče uporabe HZ, odobrene s strani FDA, trendi ostajajo nespremenjeni *(43)*.

UPRAVIČENOST ZAVRAČANJA PREDPISOVANJA MAGISTRALNIH HORMONSKIH PRIPRAVKOV V VSAKODNEVNI PRAKSI

Farmacevtska industrija v proizvodnji magistralnih hormonskih pripravkov

Predhodnika MHP sta soja in mehiški *yam*, ki ju uporabljajo za pridobivanje estrogena, progesterona, testosterona, dehidroepiandrosterona in ostalih hormonov, ki se uporabljajo v menopavzni medicini. MHP se proizvajajo v obliki gela, krem, svečk, podjezičnih tablet, podkožnih vsadkov in losjonov. Ustanove, kot sta FDA in Evrop-

Tabela 2. Relativna tveganja za trombembolijo in možgansko kap glede na način uporabe hormonskega zdravljenja. RR – relativno tveganje (angl. *relative risk*), KKE – konjugirani konjski estrogen, E2 – estradiol.

Način uporabe estrogena	Dnevni odmerek	RR trombembolija	RR možganska kap
Peroralno	< 0,625 mg KKE ali < 2 mg E2	1,19 (1,04–1,35)	1,25 (1,12–1,40)
	0,625 mg KKE ali 2 mg E2	1,55 (1,45–1,65)	1,48 (1,16–1,90)
	> 0,625 mg KKE ali > 2 mg E2	1,84 (1,63–2,09)	
Transdermalno	obliži ≤ 50 µg	0,99 (0,87–1,12)	0,81 (0,62–1,05)
	obliži > 50 µg	1,05 (0,81–1,36)	0,88 (0,57–1,37)

ska agencija za zdravila, žal ne uspejo sodno nadzorovati njihove kakovosti, čistosti in koncentracije. Ne obstajajo dvojno slepe randomizirane klinične raziskave, ki bi nadzorovale učinkovitost, stranske učinke in varnost MHP. Predoziranja in poddoziranja MHP so velik problem, saj ni jasnega nadzora nad sestavinami posameznih pripravkov *(44)*.

Določanje hormonov v slini in predpisovanje magistralnih hormonskih pripravkov na podlagi tega testiranja

Največja kritika uporabe MHP je določanje njihove koncentracije na podlagi določanja hormonov v slini. Iz prakse vemo, da se morajo koncentracije predpisanih hormonov določati na podlagi simptomov in ne na podlagi koncentracij hormonov v plazmi/slini *(45–47)*. Estrogen se enako kot progesteron, kortizol in testosteron izloča v pulzih, kar povzroča spremembe v njegovi koncentraciji tako v slini kot v serumu. Klinični rezultati dokazujejo, da je določanje koncentracije hormonov v slini smiselno zgolj takrat, ko se meritve izvajajo najmanj pet dni zapored, saj se zaradi izločanja hormonov v pulzih njihove koncentracije spreminjajo iz ure v uro. Poleg tega je njihovo izločanje povezano tudi z načinom prehrane, drugimi zdravili, ki jih posameznica uporablja, in z metodo odvzema vzorca. Nadalje, koncentracije hormonov v slini ne odražajo vrednosti koncentracij hormonov v tarčnih organih *(48, 49)*. Zlasti je problematično določanje koncentracije hormonov po uporabi gela, pri čemer imamo visoke koncentracije hormona v plazmi v prvih urah po uporabi gela, zatem pa drastičen padec. To dokazujejo srednje vrednosti 24-urnega področja pod krivuljo, ki je za 80 % manjša pri MHP kot pri uporabi s strani FDA registriranih zdravil *(50)*.

POMANJKLJIVOSTI MAGISTRALNIH HORMONSKIH PRIPRAVKOV SO JASNE, ALI OBSTAJAJO KAKŠNE PREDNOSTI?

Pomanjkljivosti MHP, zaradi katerih jih svetovna združenja za menopavzo ne priporočajo, so jasne. Še vedno pa ni popolnoma jasno, zakaj narašča število uporabnic MHP, kljub jasnim opozorilom, da obstajajo enako učinkovita, enako naravna, vendar varnejša in preverjena hormonska zdravila pod okriljem FDA.

Ženske, ki uporabljajo MHP, imajo manj stranskih učinkov zaradi HZ kot tiste, ki uporabljajo zdravila, odobrena s strani FDA. Razlog je v tem, da se MHP pripravljajo izključno na recept, ki ga napiše zdravnik. Zato ne obstajajo vnaprej narejeni pripravki, ki na policah ležijo več kot en ali dva tedna. To pomeni, da MHP ne vsebujejo dodatnih stabilizatorjev, ki so jih deležna vsa zdravila FDA, da bi se rok njihove uporabnost podaljšal za več let. Ravno ti dodatki (npr. arašidovo olje) pri določenih ženskah povzročajo stranske učinke, zaradi katerih opustijo zdravljenje. Hormonske kapsule MHP poleg osnovne učinkovine uporabljajo zgolj olivno olje kot lipofilni prenašalni sistem, ki omogoča odlično biološko razpoložljivost lipofilnih hormonov. Uporabljajo se izključno celulozne kapsule, ki se lahko dajejo peroralno, pod jezik ali v nožnico. Tudi za kreme in gele se uporabljajo različni prenašalni sistemi (alkoholni, nealkoholni in liposomalni), ki omogočajo za različne hormone različne možnosti prodiranja v tkivo in na ta način izboljšajo njihovo biološko razpoložljivost *(51)*.

V praksi je dokazano, da poleg estrogena in progesterona ženske v pomenopavzi potrebujejo androgene ali testosteron ali blažji dehidroepiandrosteron, ki ga žal nobeno farmacevtsko podjetje, podprto s strani FDA, ne proizvaja v koncentracijah, ustreznih za ženske. Testosteron je zato potrebno pripraviti magistralno v takšnih koncentracijah, ki ob najmanjšem tveganju za nastanek

aken, hirzutizma ali znižanja koncentracije HDL zagotavlja izboljšanje kakovosti življenja pomenopavznih žensk.

Tretja prednost MHP je velika možnost individualizacije HZ tako v režimu kot načinu uporabe in tudi koncentracijah osnovne hormonske učinkovine.

Eksponentno naraščanje uporabe MHP zlasti v ZDA je prisililo strokovnjake in farmacijo, da končno dajo prednost uporabi naravnega estrogena in mikroniziranega progesterona v eni kapsuli in v različnih koncentracijah pred zastarelo in tvegano angloameriško izbrano kombinacijo KKE in MPA *(52, 53)*. To je zagotovo največja postranska prednost, ki jo je prinesla uporaba MHP.

Izpostavljen problem, da je v literaturi premalo podprtih dokazov o učinkovitosti MHP, samo deloma drži. V indeksiranih revijah s faktorjem vpliva je namreč zelo težko objaviti članek, ki bi potrjeval učinkovitost MHP. Skupina slovenskih avtorjev je z veliko težavo objavila izjemno poučen in večplastno uporaben prikaz primera, kako v določenih primerih ravno MHP lahko postane izbrana terapija za posamezno bolnico *(54)*. Tudi sicer se v indeksiranih revijah svetovnih združenj za menopavzo občasno objavijo članki, ki opozarjajo na negativne plati MHP. Članki, ki bi potrjevali učinkovitost MHP, so lahko objavljeni samo v odprtodostopnih revijah, ki pa žal nimajo večjega faktorja vpliva *(55–57)*.

Bolnic načeloma ne zanimajo kriteriji, po katerih je posamezno zdravilo prišlo na trg. Zanimajo jih varnost, učinkovitost in stranski učinki zdravil. Raziskave, zakonodaja ipd. običajno niso predmet zanimanja posamezne bolnice.

Ko govorimo o MHP, je potrebno izpostaviti še en problem. Izjemno pomembno je, kdo kaj predpiše. MHP v glavnem predpisujejo zdravniki z licenco iz medicine proti staranju. To so lahko zdravniki različnih profilov, večinoma brez osnovnega znanja ginekološke endokrinologije in endokrinologije nasploh. Na raznih tečajih, kjer pridobijo licence, jim ravno tako predavajo zdravniki, ki jim ponujajo povsem drugačen pristop k bolnici, kot ga imajo internisti, ginekologi z znanjem ginekološke endokrinologije ali endokrinologi z znanjem in izkušnjami iz ginekološke endokrinologije *(58)*.

KAKO UMESTITI SVETOVNE SMERNICE O HORMONSKEM ZDRAVLJENJU V SLOVENSKI PROSTOR NA PODLAGI Z DOKAZI PODPRTE MEDICINE?

HZ je učinkovito pri zdravljenju perimenopavznih težav, kar posledično pripelje do boljše kakovosti življenja. Žal za različne oblike HZ obstajajo tveganja predvsem pri dolgotrajni uporabi (več kot pet let), in sicer za razvoj trombemboličnih zapletov, možganske kapi, koronarne srčne bolezni, zlasti se poveča tveganje za nastanek raka dojke. Za slovenski prostor je izjemnega pomena, kako na osnovi z dokazi podprte medicine prilagoditi način in režim HZ možnostim zakonodaje, ki velja v Sloveniji. Priporočilo o ustreznosti zdravljenja je strokovno besedilo, zasnovano na ugotovitvah znanstvenoraziskovalnega dela *(59)*. To je soglasje večjega števila strokovnjakov, ki delujejo v okviru določenega strokovnega združenja *(60)*.

Katere hormone predpisujemo ženskam v perimenopavzi in pomenopavzi?

Ženskam v Sloveniji vedno, kadar je to možno, predpisujemo naravne hormone, in sicer 17-β estradiol in mikronizirani progesteron. To so pokazale številne metaanalize in randomizirane klinične raziskave, zato je stopnja moči tega priporočila A in stopnja dokazov 1++.

Kakšen režim jemanja je najprimernejši?

Priporočila (stopnja moči A, raven dokazov 1++) dokazujejo, da je najprimernejši način

uporabe hormonov transdermalna uporaba estrogena in peroralna ali nožnična uporaba mikroniziranega progesterona. To so potrdile številne metaanalize ter kohortne in randomizirane klinične raziskave *(61)*. Naravni hormoni, ki se dajejo transdermalno (estrogen) oz. nožnično (progesteron), dokazano povzročajo najmanj stranskih učinkov, zlasti manj žilnih zapletov, kot so trombembolija, možganska kap, koronarna srčna bolezen, zniža se tudi tveganje za raka dojke. Zmanjša se tudi incidenca žolčnih kamnov (stopnja priporočila A, stopnja dokazov 1++). Peroralno zdravljenje je seveda možno takrat, ko ženska ne želi ali ne sme uporabljati transdermalnih učinkovin. Vsekakor se odsvetuje uporaba umetnih gestagenov, razen neacetiliranega derivata pregnana. Zanj je dokazano, da je po svojih značilnostih in vplivih tako na žilni sistem kot na dojke najbolj podoben progesteronu (stopnja priporočila B, stopnja dokazov 1-).

Uporaba magistralnih hormonskih pripravkov v Sloveniji

Uporabo MHP v svetu odsvetujejo vsa združenja, ki imajo to zapisano v svojih priporočilih. Izjema je samo uporaba testosterona v koncentracijah, primernih za ženske, saj nobeno farmacevtsko podjetje ne proizvaja testosterona za ženske, ki bi bil podprt s strani FDA (stopnja priporočila B, stopnja dokazov 2++). Izjema je Avstralija, kjer imajo registriran preparat, vendar ni odobren s strani FDA. Nekatere opazovalne kohortne raziskave so pokazale učinek na perimenopavzne težave, ki pa ni bil statistično značilen, razen za zmanjšanje čustvene stabilnosti (stopnja priporočila C, stopnja dokazov 2-). Kadar ženske iz objektivnih razlogov ne smejo uporabljati odobrenega HZ, je v izjemnih primerih možno predpisati tudi MHP (stopnja priporočila D, stopnja dokazov 3).

Kdaj začeti z uporabo hormonskega zdravljenja in koliko časa vztrajati?

Glede na starost in čas po menopavzi je najprimernejši čas za uporabo HZ v okviru desetih let po menopavzi in/ali v starosti do 60 let. To je t. i. okno priložnosti, s katerim zmanjšamo stranske učinke in značilno povečamo korist HZ na račun tveganja (stopnja priporočila A, stopnja dokazov 1++). HZ, ki se začne dovolj zgodaj, torej pred 60. letom starosti, se lahko ob rednih kontrolah nadaljuje tudi več kot pet let (stopnja priporočila C, stopnja dokazov 2+).

Kakšne odmerke hormonov uporabljati pri hormonskem zdravljenju?

HZ načeloma začnemo glede na simptomatiko z najmanjšim možnim odmerkom, ki se po potrebi povečuje glede na moč in pogostost perimenopavznih težav ob vplivu na izboljšanje kakovosti življenja. Izjema je stanje prezgodnje menopavze, ko tudi začnemo z višjimi odmerki in nadaljujemo tako dolgo, dokler ne bi nastopila fiziološka menopavza (stopnja priporočila A, stopnja dokazov 1++).

ZAKLJUČEK

Individualen pristop HZ je najpomembnejši pristop k obravnavi žensk v perimenopavzi in pomenopavzi. Danes vemo, da se je izjemno pomembno izogniti prvemu prehodu skozi jetra zaradi vpliva hormonov na presnovo faktorjev strjevanja krvi, maščob in sistema renin-angiotenzin. Kombinacija estrogena z umetnimi gestageni bistveno poveča tveganje za nastanek raka dojke, kar je najpogostejši vzrok za prekinitev HZ. Uporabljamo naravne hormone, in sicer transdermalno (estrogen) oz. nožnično/peroralno (progesteron). Občasno je potrebno dodajati majhne količine testosterona, ki pa ga moramo predpisati magistralno.

LITERATURA

1. Franić D. Hormonske možnosti zdravljenja v perimenopavzi in kasneje. Zdrav Vestn. 2008; 77 (3): 9–15.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (3): 321–33.
3. Position Statement. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2015; 22 (11): 1155–72.
4. Costanian C, Christensen RAG, Edgell H, et al. Factors associated with complementary and alternative medicine use among women at midlife. Climacteric. 2017; 20 (5): 421–6.
5. Pinkerton JV, Sanchez Aguirre F, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2017; 24 (7): 728–53.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19 (2): 109–50.
7. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, et al. Maintaining postreproductive health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). Maturitas. 2016; 89: 63–72.
8. Cobin RH, Goodman NF. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause – 2017 update. Endocr Pract. 2017; 23 (7): 869–80.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998; 280 (7): 605–13.
10. Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362 (9382): 419–27.
11. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Pharmacology of conjugated equine estrogens: efficacy, safety and mechanism of action. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 142: 16–29.
12. L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal. Climacteric. 2017; 20 (4): 331–8.
13. Nachtigall LE, Raju U, Banerjee S, et al. Serum estradiol-binding profiles in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: associations with sex hormone-binding globulin, estradiol, and estrone levels. Menopause. 2000; 7 (4): 243–50.
14. Blondon M, van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL et al. Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. J Thromb Haemost. 2014; 12 (6): 879–86.
15. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. JAMA. 2014; 174 (1): 25–31.
16. Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Korhonen P, et al. Cardiac death risk in relation to the age at initiation or the progestin component of hormone therapies. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (7): 2794–801.
17. L'Hermite M, Simoncini T, Fuller S, et al. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. Maturitas. 2008; 60 (3-4): 185–201.
18. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. Br Med J (Clin Res Ed). 1985; 290 (6461): 13–4.
19. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Bal eriaux M, et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (4): 614–23.
20. Birkhäuser MH, Barlow DH, Notelovitz M, et al. Menopause management and disease prevention. In: Health plan for the adult women. London: Taylor and Francis; 2005. p. 30–48.
21. Seed M, Sands RH, McLaren M, et al. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in post-menopausal women. Fam Pract. 2000; 17 (6): 497–507.
22. Eden J. The endometrial and breast safety of menopausal hormone therapy containing micronised progesterone: a short review. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2017; 57 (1): 12–5.
23. The writing group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. JAMA. 1996; 275 (5): 370–5.
24. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med. 2008; 359 (7): 697–708.
25. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336 (7655): 1227–31.

26. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. Maturitas. 2011; 70 (4): 354–60.
27. Simon JA. What if the Women's Health Initiative has used transdermal estradiol and oral progesterone instead? Menopause. 2014; 21 (7): 769–83.
28. Franić D. Dejavniki, ki vplivajo na sodelovanje žensk pri nadomestnem hormonskem zdravljenju [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006.
29. Franić D, Verdenik I, Meden-Vrtovec H, et al. Continuation of hormone replacement therapy in Slovenia: a prospective, randomized, controlled trial – 1 year follow-up. Maturitas. 2006; 54 (2): 110–8.
30. Franić D, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Effect of counseling on adherence to perimenopausal hormone therapy in Slovenia. Int J Gynecol Obstet. 2010; 111 (3): 260–3.
31. Fournier A, Berrino F, Riboli E, ete replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. In J Cancer. 2005; 114 (3): 448–54.
32. Murkes D, Lalitkumar PGL, Leifland K, et al. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women *in vivo*. Gynecol Endocrinol. 2012; 28 (2): 12–5.
33. Murkes D, Conner P, Leifland K, et al. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. Fertil Steril. 2011; 95 (3): 1181–91.
34. Franić D, Fürst J. Uporaba hormonskih pripravkov v perimenopavzi v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2003; 72 (2): 3–8.
35. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolic risk. Lancet. 2003; 362 (9382): 428–32.
36. Lewandowski KC, Komorowski J, Mikhalidis DP, et al. Effects of hormone replacement therapy type and route of administration on plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91 (8): 3123–30.
37. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. Atherosclerosis. 2006; 189 (2): 436–42.
38. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ. 2010; 340: c2519.
39. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. J Thromb Haemost. 2010; 8 (5): 979–86.
40. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. Impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. Stroke. 2016; 47 (7): 1734–41.
41. Centralna baza zdravil. Oestrogel 0,06% gel: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje. c 2012–2014 [citirano 2019 Jan 19]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92980FC54C338741C125812A00833C1E?opendocument
42. Pinkerton JV, Santoro N. Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women. Menopause. 2015; 22 (9): 926–36.
43. Pinkerton JV, Constantine GD. Compounded non-FDA–approved menopausal hormone therapy prescriptions have increased: results of a pharmacy survey. Menopause. 2016; 23 (4): 359–67.
44. L'Hermite M. Custom-compounded bioidentical hormone therapy: why so popular despite potential harm? The case against routine use. Climacteric. 2017; 20 (3): 205–11.
45. Thompson JJ, Ritenbaugh C, Nichter M. Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: lessons from a qualitative study of menopausal decision-making. BMC Women's Health. 2017; 17 (1): 97.
46. Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (4): 1318–43.
47. Davison S. Salivary testing opens a Pandora's box of issues surrounding accurate measurement of testosterone in women. Menopause. 2009; 16 (4): 630–1.
48. ACOG Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion #322: compounded bioidentical hormones. Obstet Gynecol. 2005; 106 (5): 1139–40.
49. Franić D. Bioidentično hormonsko zdravljenje – kaj je to? Med Razgl. 2012; 51 (3): 45–51.
50. Sood R, Warndahl RA, Schroeder DR, et al. Bioidentical compounded hormones: a pharmacokinetic evaluation in a randomized clinical trial. Maturitas. 2013; 74 (4): 375–82.

51. Receptura: hormone in balance [internet]. Frankfurt am Main: Receptura Apotheke; c2005–2019 [citirano 2018 Oct 13]. Dosegljivo na: http://www.receptura.com.
52. Mirkin S, Amadio JM, Bernick BA, et al. 17β-estradiol and natural progesterone for menopausal hormone therapy: replenish phase 3 study design of a combination capsule and evidence review. Maturitas. 2015; 81 (1): 28–35.
53. Archer DF, Graham S, Gasper G, et al. Replenish trial: combination capsule of estradiol/progesterone (TX-001HR) for treating hot flushes. Obstet Gynecol. 2017; 129: 133–4.
54. Franić D, Sever M, Janež A, et al. Individualization of custom compounded hormone therapy in a patient with chemotherapy induced premature ovarian insufficiency and impaired liver function – case report. Acta Clinica Croatica. V tisku 2019.
55. Richardson M. Bioidentical hormone therapy: a challenge for the menopause clinician. Menopause. 2016; 23 (4): 353–4.
56. L'Hermite M. Custom-compounded bioidentical hormone therapy: why so popular despite potential harm? The case against routine use. Climacteric. 2017; 20 (3): 205–11.
57. Ruiz AD, Daniels KR, Barner JC, et al. Effectiveness of compounded bioidentical hormone replacement therapy: an observational cohort study. BMC Women's Health. 2011; 11: 27.
58. Hertoghe T. The Hormone Handbook. Luxemburg: SA International Medical Books; 2010. p. 1–30.
59. Geršak K, Šoštarič M, Komadina R, et al. Pot sprejemanja strokovnih priporočil in kliničnih smernic. Zdrav Vestn. 2018; 87 (7–8): 307–10.
60. Popovič B. Pomen in pravni status priporočil in smernic. Zdrav Vestn. 2018; 87 (7–8): 365–77.
61. Rovinski D, Ramos RB, Fighera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2018; 168: 83–95.

Tinkara Srnovršnik[1]

Nehormonske in alternativne oblike zdravljenja menopavznih težav

Non-hormonal and Alternative Management of Menopausal Symptoms

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vazomotorični simptomi, izoflavoni, izbirni zaviralci ponovnega privzema serotonina, joga

Nehormonsko zdravljenje menopavznih težav predstavlja možnost lajšanja simptomov pri ženskah, ki ne smejo ali ne želijo uporabljati hormonskega nadomestnega zdravljenja. Vključuje spremembo življenjskega sloga, prehrano in prehranska dopolnila, nehormonska zdravila in različne pristope vedenjskega zdravljenja ter alternativne medicine. Dokazi o učinkovitosti so za veliko metod še nezadostni ali nasprotujoči, medtem ko so za sojine izoflavone, izbirne zaviralce ponovnega privzema serotonina ter zaviralce privzema serotonina in noradrenalina potrdili učinkovitost pri lajšanju vazomotoričnih simptomov.

ABSTRACT

KEY WORDS: vasomotor symptoms, isoflavones, selective serotonin-reuptake inhibitors, yoga

Non-hormonal management of menopausal symptoms is a treatment option for women who cannot or do not wish to take menopausal hormone therapy. It includes lifestyle modifications, diet and food supplements, application of behavioural and alternative medicine and non-hormonal medications. There is still insufficient or conflicting evidence on various treatment options. On the other hand, there is sufficient evidence to propose soy isoflavones, selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrin reuptake inhibitors as alternatives to menopausal hormone therapy for menopausal symptoms, mainly hot flashes.

[1] Tinkara Srnovršnik, dr. med., Zdravstveno varstvo žensk, Zdravstveni dom Ljubljana – Enota Šiška, Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana; tinkara_27@yahoo.com

UVOD

Menopavza je zadnja spontana nožnična krvavitev v življenju ženske (srednja starost ob menopavzi v Sloveniji je 52,4 let). Perimenopavza je obdobje nekaj let pred menopavzo in pet do deset let po njej *(1, 2)*. Prehod iz reproduktivnega obdobja v perimenopavzo je posledica postopnega zmanjševanja delovanja jajčnikov. Dolgoročno ali kratkoročno pomanjkanje estrogena vpliva na številna tkiva. Med kratkoročne posledice spadajo vazomotorični simptomi, psihološke in psihosomatske motnje, med srednjeročne urogenitalni sindrom, med dolgoročne pa bolezni srca in ožilja, osteoporoza in Alzheimerjeva bolezen *(3)*. Vazomotorične simptome, ki se kažejo v obliki vročinskih oblivov in/ali nočnega potenja, po nekaterih ocenah občuti 80 % žensk *(4)*. Srednja starost, pri kateri nastopijo vazomotorični simptomi, ki so pogost razlog za obisk ginekoloških ambulant primarne zdravstvene ravni in lahko precej okrnijo kakovost življenja, je 51 let *(5, 6)*. Hormonsko nadomestno zdravljenje je pri lajšanju vazomotoričnih simptomov najučinkovitejše, vendar ni primerno za vse ženske. Pri nekaterih (anamneza hormonsko odvisnih tumorjev, npr. raka dojke) je strogo odsvetovano, za nekatere ženske pa je nesprejemljivo. Med možnosti nehormonskega zdravljenja menopavznih simptomov uvrščamo spremembo življenjskega sloga, ustrezno prehrano in prehranska dopolnila, nehormonska zdravila, vedenjsko zdravljenje ter različne pristope alternativne in dopolnilne medicine *(7)*.

SPREMEMBA ŽIVLJENJSKEGA SLOGA

Hlajenje telesa

Vročinske oblive lahko sproži že majhen dvig telesne temperature, zato je smiselno predlagati ukrepe, ki dvig telesne temperature preprečujejo, npr. oblačenje po plasteh, nošenje oblačil s kratkimi rokavi iz zračnih, naravnih materialov, izbira lahkih bombažnih oblačil za spanje, izogibanje puloverjem in šalom, uporaba ventilatorjev in drugih ukrepov za hlajenje prostora. Klinične raziskave sicer niso potrdile učinkovitosti naštetih ukrepov pri zdravljenju vazomotoričnih simptomov *(8)*.

Izogibanje sprožilnim dejavnikom

Kliničnih raziskav, ki bi ugotavljale vpliv domnevnih sprožilcev vazomotoričnih simptomov (npr. vroča in/ali začinjena hrana), trenutno ni, prav tako ne obstaja vzročna povezava z uživanjem alkohola *(8, 9)*.

Telesna dejavnost

Izsledki kliničnih raziskav glede vpliva telesne aktivnosti na pogostost in jakost vazomotoričnih simptomov so si nasprotujoči. Medtem ko so nekatere raziskave, zlasti opazovalne, pokazale ugoden vpliv telesne dejavnosti na zmanjšanje menopavznih simptomov, pa eno izmed poročil, ki je zajelo samo kontrolirane randomizirane raziskave, tega ni moglo potrditi *(10, 11)*. Kljub vsemu velja, da zmerna telesna dejavnost v peri- in pomenopavzi izboljša kakovost življenja, umsko in telesno sposobnost ter pripomore k zmanjšanju umrljivosti *(7, 12)*.

Joga

Čeprav metaanalize in sistematični pregledi randomiziranih kontroliranih raziskav še pred nekaj leti niso pokazali učinkovitosti redne vadbe različnih oblik joge pri lajšanju vazomotoričnih simptomov, je joga lahko učinkovita pri lajšanju psiholoških težav, ki spremljajo obdobje menopavze *(8, 13)*. Novejši sistematični pregledi in metaanalize (zadnji pregled je bil objavljen leta 2018) so pokazali, da lahko joga do neke mere omili ne samo psihološke težave, ampak tudi vazomotorične simptome (priporočilo C) *(14–16)*.

Izguba telesne mase

Nekaj randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazalo, da lahko izguba telesne

mase pripomore k zmanjšanju pojavnosti vazomotoričnih simptomov, vendar je za zaključke trenutno še premalo dokazov *(8, 17–19)*.

Tehnike sproščanja telesa in duha

Kognitivno-vedenjsko zdravljenje, vedenjsko zdravljenje in vaje čuječnosti lahko do neke mere olajšajo vazomotorične simptome. Močno olajšajo simptome depresije, čeprav so dokazi omejeni *(7, 20, 21)*. Učinkovitost tehnik sproščanja oz. dihanja pri zdravljenju vazomotoričnih simptomov ni bila potrjena *(16, 22)*. Medicinska hipnoza je obetajoča metoda lajšanja vazomotoričnih simptomov, vendar so dokazi tudi za to metodo omejeni *(7, 8, 16)*.

Akupunktura

Na podlagi enega izmed poročil iz leta 2013 ni zadostnih dokazov, da je akupunktura učinkovita pri lajšanju vazomotoričnih simptomov. Metaanaliza 12 raziskav, objavljena leta 2015, je pokazala ugoden vpliv akupunkture na lajšanje menopavznih in vazomotoričnih simptomov ter na kakovost življenja *(23, 24)*. Pri ženskah z rakom dojke, pri katerih je hormonsko nadomestno zdravljenje kontraindicirano, sta sistematični pregled in metaanaliza iz leta 2017 pokazala, da je akupunktura lahko metoda izbora lajšanja menopavznih simptomov (npr. motenj spanja in bolečin v sklepih), medtem ko vpliv na vazomotorične simptome ni bil potrjen *(25)*.

PREHRANA IN PREHRANSKA DOPOLNILA

Soja in izvlečki soje

Soja je pomemben vir izoflavonov, ki spadajo v skupino fitoestrogenov. Fitoestrogeni so raznolika skupina nesteroidnih molekul z zmožnostjo vezave na estrogenske receptorje, kjer lahko imajo agonistični ali antagonistični učinek. Vežejo se zlasti na estrogenske receptorje β (ER-β), ki se nahajajo pretežno v jajčnikih, pljučih, srčno-žilnem sistemu in osrednjem živčevju *(8, 26)*. Učinek je odvisen od koncentracije fitoestrogena, koncentracije notranjega estrogena, spola, starosti in raznolikosti v črevesni mikroflori *(27, 28)*. Vir fitoestrogenov so poleg soje še stročnice, hmelj, semena (zlasti laneno) ter sadje in zelenjava.

Raziskanih je več vrst izoflavonov. Izoflavona, ki sta v velikih količinah prisotna v soji in njenih izdelkih, pa tudi v rdeči detelji in arašidih, sta genistein in daidzein, medtem ko je vsebnost gliciteina manjša. Genistein in daidzein sta v soji zastopana v približno enakih količinah, medtem ko nekatera prehranska dopolnila na osnovi sojinih kalčkov vsebujejo sorazmerno več daidzeina v primerjavi z genisteinom. Terapevtski učinek sojinih izoflavonov je odvisen od koncentracije genisteina in daidzeina. Prav tako je učinek, zlasti pri genisteinu, lahko odvisen od tega, ali vsebuje prehransko dopolnilo samo genistein ali vse tri izoflavone (genistein, daidzein in glicitein) *(8)*. Daidzein se v črevesju s pomočjo črevesnih bakterij pretvori v biološko aktivni ekvol, ki ima visoko afiniteto do ER-β. Po nekaterih ocenah ima zmožnost pretvorbe v ekvol 30–35 % vsejedcev in 60 % vegetarijancev ter Azijcev, biorazpoložljivost izoflavonov pa se najverjetneje spreminja glede na starost. Večja je pri otrocih v primerjavi z odraslimi, kar bi lahko razložilo zmanjšano pojavnost raka dojke pri ženskah, ki so bile soji izpostavljene že v (pred)pubertetnem obdobju *(28)*.

Poleg zaščitnega učinka pred določenimi oblikami raka dojke naj bi izoflavoni zmanjševali tudi tveganje za raka prostate, imeli ugoden vpliv na kostno gostoto in zaščitni učinek pred srčno-žilnimi obolenji, aterosklerozo in sladkorno boleznijo tipa 2 *(29, 30)*. Strah pred neželenimi učinki fitoestrogenov na hormonsko odvisna tkiva dojke, endometrija in ščitnice je leta 2015 ovrglo poročilo Evropske agencije za varnost hrane (The European Food Safety Authority, EFSA). Dolgoročna varnost je bila

potrjena pri izpostavljenosti do 150 mg izoflavonov dnevno in trajanju do treh let *(29, 31)*.

Eno izmed poročil iz leta 2013 ni dalo dokončnih zaključkov glede vloge izoflavonov pri lajšanju vazomotoričnih simptomov, je pa izpostavilo morebiten potencial genisteina, medtem ko je metaanaliza iz leta 2015, ki je proučevala vpliv fitoestrogenov na vazomotorične simptome, njihovo učinkovitost potrdila *(32–34)*. Izoflavoni iz izvlečka sojinih kalčkov so značilno zmanjšali pojavnost vazomotoričnih simptomov tudi v dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi objavljeni leta 2018 *(35)*.

Izoflavoni so bili predlagani kot zdravilo prvega izbora za lajšanje vazomotoričnih simptomov pri ženskah, pri katerih je hormonsko nadomestno zdravljenje strogo odsvetovano ali nesprejemljivo (priporočilo A) *(15, 29)*.

Grozdnata svetilka

Grozdnata svetilka (lat. *Actaea racemosa*, prej *Cimicifuga racemosa*) je rastlina, ki izvira iz Severne Amerike, njeno zdravilno moč pa so poznali že Indijanci *(8)*. Mehanizem delovanja je podoben delovanju izbirnih modulatorjev estrogenskih receptorjev ali serotonergičnih poti, ima pa tudi antioksidativne in protivnetne učinke *(8, 36)*. Eno izmed poročil iz leta 2012 je pokazalo, da pri lajšanju vazomotoričnih simptomov ni statistično značilne razlike med grozdnato svetilko in placebom. Sistematični pregled in metaanalize raziskav, objavljenih do januarja 2015, pa so pokazali, da je grozdnata svetilka učinkovitejša od placeba, a manj v primerjavi s kombiniranim hormonskim nadomestnim zdravljenjem *(37, 38)*.

Raziskave uporabe grozdnate svetilke do sedaj niso pokazale povečanega tveganja za nastanek raka dojke. Prav tako je pri bolnicah z rakom dojke še premalo dokazov, ki bi podpirali uporabo grozdnate svetilke za lajšanje vazomotoričnih simptomov, čeprav so rezultati obetavni *(39)*. Previdnost pri uporabi grozdnate svetilke je potrebna pri že znanih obolenjih jeter ali pri pojavu simptomov, ki bi lahko nakazovali moteno delovanje jeter (bolečina v trebuhu, temen urin in zlatenica) *(8)*.

Kitajsko zeliščno zdravljenje

Kitajska medicina je s svojo več kot 2.000 let staro tradicijo vedno bolj prisotna v zahodnem svetu, zeliščno zdravljenje pa temelji na individualnem pristopu in uporabi zelišč v različnih oblikah (kapsule, obliži, mazila, praški itd.) *(40)*. *Dong quai* (lat. *Angelica sinensis*) se v tradicionalni kitajski medicini uporablja za lajšanje različnih ginekoloških težav. Živalski modeli so pokazali, da naj bi imel estrogene učinke, medtem ko raziskave pri ljudeh tega niso potrdile. Previdnost pri uporabi je potrebna zaradi možnosti nastanka preobčutljivosti kože na sončno svetlobo, antikoagulacijskega učinka in morebitne rakotvornosti. Potrebna je previdnost uporabe zlasti v kombinaciji z drugimi spodbujevalci v energijskih pijačah *(8)*.

Eno izmed poročil iz leta 2016 je zaključilo, da ni zadostnih dokazov, da bi bilo pri lajšanju vazomotoričnih simptomov kitajsko zeliščno zdravljenje bolj ali manj učinkovito od placeba ali hormonskega nadomestnega zdravljenja. Podobno še ni zaključkov glede varnostnega profila in morebitnega vpliva na hormonsko sliko, kot je to pričakovati pri hormonskem nadomestnem zdravljenju, saj ostaja mehanizem delovanja precej neraziskan *(40)*.

Maca

Maca (lat. *Lepidium meyenii, Lepidium peruvianum*) je zdravilna južnoameriška korenina, znana tudi kot perujski ginseng, ki se tradicionalno uporablja za večjo moč, vzdržljivost in telesno pripravljenost, povečanje plodnosti, kot afrodiziak ter pri zdravljenju slabokrvnosti. Mehanizem delovanja še ni v celoti pojasnjen, najverjetneje deluje kot modulator dinamike receptorjev za spolne hormone zaradi vsebnosti šibkega fitosterola (β-sitosterol). Estrogensko aktiv-

nost so pokazale samo raziskave *in vitro (8)*. Sistematični pregled randomiziranih kontroliranih raziskav ni podal dokončnih zaključkov glede učinkovitosti in varnosti mace pri lajšanju menopavznih simptomov *(41)*.

Izvleček hmelja

Ženski cvetovi hmelja (lat. *Humulus lupulus*) vsebujejo flavonoid 8-fenilnaringenin, ki naj bi imel večjo estrogensko aktivnost kot sojini izoflavoni. Dokazi o ugodnem vplivu na lajšanje menopavznih simptomov so omejeni, saj dve randomizirani raziskavi tega nista potrdili, izsledki pa so kljub temu obetavni *(42, 43)*.

Maščobne kisline ω-3

Prehranska dopolnila z maščobnimi kislinami ω-3 vsebujejo polinenasičene maščobne kisline, ki so sestavni del fosfolipidov v celicah nevronov. Dokazi glede učinkovitosti pri lajšanju vazomotoričnih simptomov so si nasprotujoči in omejeni *(8)*.

Izvleček borovega lubja

Izvleček lubja obmorskega bora (lat. *Pinus pinaster*) je tako kot grozdne peške vir proantocianidinov, ki delujejo antioksidativno. Izsledki randomiziranih raziskav so še omejeni, vendar nakazujejo določeno mero učinkovitosti izvlečkov borovega lubja pri lajšanju menopavznih in vazomotoričnih simptomov *(8)*.

NEHORMONSKO FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Izbirni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Izbirni zaviralci ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) in zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) zmanjšujejo pogostost in jakost vazomotoričnih simptomov (priporočilo A) *(7, 15, 44)*.

Med najučinkovitejše SSRI spadajo paroksetin, citalopram in escitalopram. Paroksetin je edino nehormonsko zdravilo, ki ga je za zdravljenje srednje hudih in hudih vazomotoričnih simptomov potrdila ameriška Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA). Med najučinkovitejše SNRI pa spadata venlafaksin kot metoda prvega izbora in desvenlafaksin kot metoda drugega izbora *(44, 45)*. Učinek nastopi v dveh tednih. Učinkovitost SSRI in SNRI je bila potrjena v sistematičnih pregledih in metaanalizah ter enem izmed poročil *(46–48)*.

Kontraindikacije za uporabo SSRI in SNRI so anamneza nevroleptičnega sindroma, serotoninskega sindroma ali sočasno jemanje zaviralcev monoamin oksidaze. Previdnost pri uporabi SNRI je potrebna zaradi možnega vpliva na krvni tlak pri ženskah s povišanim krvnim tlakom *(44)*. Ženskam, ki so prebolele raka dojke in jemljejo tamoksifen, se odsvetuje uporaba SSRI, saj lahko nekateri od njih zavirajo aktivnost jetrnega citokroma P450 (CYP) 2D6, kar se odraža v znižanih terapevtskih vrednostih tamoksifena v krvi. Venlafaksin in desvenlafaksin, ki imata na aktivnost tamoksifena zelo majhen vpliv ali pa nanj ne vplivata, sta zato pri teh ženskah metoda prvega izbora *(44, 46, 47)*.

Gabapentinoidi

Gabapentin je antiepileptik, ki se uporablja pri zdravljenju diabetične nevropatije in herpetične nevralgije in se je v nekaterih metaanalizah in kontroliranih dvojno slepih raziskavah izkazal pri lajšanju vazomotoričnih simptomov, tudi pri ženskah, ki so prejemale tamoksifen *(7, 8, 49, 50)*. Ker je eden od stranskih učinkov zaspanost, je lahko metoda izbora pri ženskah, ki imajo zaradi vazomotoričnih simptomov moten spanec *(8)*.

Pregabalin se je v dvojno slepi randomizirani raziskavi prav tako izkazal za učinkovitega pri lajšanju vazomotoričnih simptomov, vendar je v primerjavi z gabapentinom precej manj raziskan *(51)*.

Klonidin

Klonidin je osrednje delujoči α2 adrenergični agonist, ki je pri lajšanju vazomotoričnih simptomov v primerjavi s SSRI, SNRI in gabapentinom manj učinkovit. Njegov učinek nastopi po treh mesecih jemanja *(7, 52)*.

Zaviranje stelatnega ganglija

Zaviranje stelatnega ganglija je metoda, ki se pogosto uporablja za lajšanje bolečin. Stelatni ganglij je obojestranska živčna struktura med šestim vratnim in drugim prsnim vretencem, kamor se vbrizga lokalni anestetik. Natančen mehanizem delovanja na lajšanje vazomotoričnih simptomov ostaja neznan *(8)*. Izsledki raziskav se med seboj razlikujejo, so pa obetavni, tudi pri bolnicah z rakom dojke *(7, 8, 53, 54)*.

ZAKLJUČEK

Za lajšanje menopavznih težav so na voljo številne nehormonske in alternativne metode zdravljenja. Nekatere so dokazano učinkovite, npr. sojini izoflavoni ali SSRI, pri drugih pa izsledki raziskav še niso dokončni. Vsekakor predstavljajo dobro in v večini primerov varno možnost izbire za ženske, ki ne smejo ali ne želijo uporabljati hormonskega nadomestnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Pinter B, Meden-Vrtovec H, Maček M, et al. Menopavza v Sloveniji: značilnosti žensk in pojavnost perimenopavznih simptomov. Zdrav Vestn. 2003; 72 Suppl 2: 9–12.
2. Vrtačnik-Bokal E. Hormonsko nadomestno zdravljenje. In: Romih J, Žmitek A, eds. Na stičiščih psihiatrije in ginekologije. Begunje: Psihiatrična bolnišnica; 2000. p. 206–14.
3. Franić D. Hormonske možnosti zdravljenja v perimenopavzi in kasneje. Zdrav Vestn. 2008; 77 (3): 9–15.
4. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Am J Med. 2005; 118 Suppl 12B: 14–24.
5. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. Health care-seeking for menopausal problems. Climacteric. 2003; 6 (2): 112–17.
6. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: study of women's health across the nation. Menopause. 2009; 16 (5): 860–9.
7. Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, et al. EMAS position statement: non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. Maturitas. 2015; 81 (3): 410–3.
8. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2015; 22 (11): 1155–72.
9. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, et al. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. Obstet Gynecol. 1996; 88 (3): 437–42.
10. Stojanovska L, Apostolopoulos V, Polman R, et al. To exercise, or, not to exercise, during menopause and beyond. Maturitas. 2014; 77 (4): 318–23.
11. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (11): CD006108.
12. Anderson D, Seib C. Does exercise alleviate menopausal symptoms in women? Maturitas. 2015; 80 (1): 1–2.
13. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, et al. Effectiveness of yoga for menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012: 863–905.

14. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms - a systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2018; 109: 13–25.
15. Geršak K, Fras Z, Rems M. Ali vemo, kakšne morajo biti dobre klinične smernice? Zdrav Vestn. 2016; 85 (1): 6–14.
16. Goldstein KM, Coeytaux RR, Williams Jr JW, et al. Nonpharmacologic treatments for menopause-associated vasomotor symptoms. Washington (DC): Department of Veterans Affairs. 2016.
17. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, et al. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. Menopause. 2015; 22 (1): 59–65.
18. Huang AJ, Subak LL, Wing R, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. Arch Intern Med. 2010; 170 (13): 1161–7.
19. Kroenke CH, Caan BJ, Stefanick ML, et al. Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. Menopause. 2012; 19 (9): 980–8.
20. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. Menopause. 2014; 21 (6): 574–8.
21. Green SM, Key BL, McCabe RE. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. Maturitas. 2015; 80 (1): 37–47.
22. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, et al. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 20 (7): CD008582.
23. Dodin S, Blanchet C, Marc I, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (7): CD007410.
24. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, et al. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause. 2015; 22 (2): 234–44.
25. Chien TJ, Hsu CH, Liu CY, et al. Effect of acupuncture on hot flush and menopause symptoms in breast cancer – a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2017; 12 (8): 0180918.
26. Yasar P, Ayaz G, User SD, et al. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. Reprod Med Biol. 2017; 16 (1): 4–20.
27. Vrabič Dežman L. Menopavza in naravno zdravljenje. Zdrav Vestn. 2008; 77 Suppl 3: 21–7.
28. Franke AA, Lai JF, Halm BM. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of isoflavonoids after soy intake. Arch Biochem Biophys. 2014; 559: 24–8.
29. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. Gynecol Endocrinol. 2016; 32 (6): 427–30.
30. Wang Q, Ge X, Tian X, et al. Soy isoflavone: the multipurpose phytochemical (review). Biomed Rep. 2013; 1 (5): 697–701.
31. Dusemund B, Gilbert J, Gott D, et al. Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. EFSA J. 2015; 13 (10): 4246.
32. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (12): CD001395.
33. Roberts H, Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review summary. Maturitas. 2014; 78 (2): 79–81.
34. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric. 2015; 18 (2): 260–9.
35. Imhof M, Gocan A, Imhof M, et al. Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. Eur J Clin Nutr. 2018; 72 (7): 961–70.
36. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? Maturitas. 2008; 61 (1–2): 159–70.
37. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga spp.*) for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (9): CD007244.
38. Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG. 2017; 124 (10): 1514–23.
39. Fritz H, Seely D, McGowan J, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. Integr Cancer Ther. 2014; 13 (1): 12–29.

40. Zhu X, Liew Y, Liu ZL. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 3: CD009023.
41. Lee MS, Shin BC, Yang EJ, et al. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. Maturitas. 2011; 70 (3): 227–33.
42. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. Maturitas. 2006; 54 (2): 164–75.
43. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. Phytomedicine. 2010; 17 (6): 389–96.
44. Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, et al. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. J Okla State Med Assoc. 2017; 110 (5): 272–4.
45. Orleans RJ, Li L, Kim MJ, et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flushes. N Engl J Med. 2014; 370 (19): 1777–9.
46. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta analysis of randomized trials. J Gen Intern Med. 2013; 29 (1): 204–13.
47. Handley A, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. J Am Assoc Nurse Pract. 2015; 27 (1): 54–61.
48. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (9): CD004923.
49. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. Ann Pharmacother. 2011; 45 (3): 388–94.
50. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2009; 31 (2): 221–35.
51. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. J Clin Oncol. 2010; 28 (4): 641–7.
52. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2006; 295 (17): 2057–71.
53. Guttuso Jr T. Stellate ganglion block for treating hot flashes: a viable treatment option or sham procedure? Maturitas. 2013; 76 (3): 221–4.
54. Othman AH, Zaky AH. Management of hot flushes in breast cancer survivors: comparison between stellate ganglion block and pregabalin. Pain Med. 2014; 15 (3): 410–7.

Mojca Jensterle Sever[1]

Debelost in menopavza

Obesity and Menopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: debelost, menopavza, zdravljenje debelosti

Obdobje menopavznega prehodnega je kritično okno za porast telesne mase in spremembo telesne sestave. V preglednem prispevku bomo povzeli nomenklaturo za opredelitev debelosti in telesne sestave. Razpravljali bomo o vplivu debelosti na reproduktivne hormone v obdobju prehoda v menopavzo, o starosti ob nastopu menopavze, menopavznih simptomih ter vplivu menopavze na porast telesne mase in spremembo telesne sestave. Nazadnje bomo povzeli terapevtske pristope za zdravljenje debelosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: obesity, menopause, antiobesity treatment

The menopausal transition is a critical window for the increase in body weight and changes in body composition. In this brief review, we will summarize the nomenclature of obesity and body composition. We will discuss the impact of obesity on reproductive hormones in menopausal transition, age at menopause, menopausal symptoms and the impact of menopause on obesity and body composition. In the conclusion we will summarize therapeutic strategies in the management of obesity.

[1] Doc. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; mojca.jenstrlesever@kclj.si

OPREDELITEV DEBELOSTI

Debelost je patofiziološko zapletena kronična bolezen, za katero je značilno prekomerno kopičenje maščevja v telesu. Povzroča motnje v telesnih funkcijah in presnovi. Opredelimo jo s stopnjo prehranjenosti glede na indeks telesne mase (ITM) (tabela 1), z merjenjem obsega pasu, s katerim je najbolj povezano tveganje za srčno-žilne zaplete (tabela 2), in s stopnjo debelosti glede na Edmontonski sistem klasifikacije (Edmonton Obesity Staging System, EOSS),

Tabela 1. Ocena prehranjenosti glede na indeks telesne mase (ITM) *(1)*.

ITM (kg/m^2)	Prehranjenost
< 18,5	podhranjenost
18,5–24,9	normalna telesna masa
25–29,9	čezmerna telesna masa
30–34,9	debelost I. stopnje (blaga)
35–39,9	debelost II. stopnje (zmerna)
> 40	debelost III. stopnje (huda)

Tabela 2. Obseg pasu in tveganje za srčno-žilne zaplete debelosti *(1)*.

Obseg pasu (cm)*	Tveganje za srčno-žilne zaplete
Moški z obsegom pasu več kot 94 cm	večja ogroženost
Ženske z obsegom pasu več kot 80 cm	večja ogroženost
Moški z obsegom pasu več kot 102 cm	zelo povečana ogroženost
Ženske z obsegom pasu več kot 88 cm	zelo povečana ogroženost

* Obseg pasu merimo v srednji točki med spodnjim robom rebrnega loka in grebenom črevnične kosti ob koncu normalnega izdiha (pri starostnikih so možna odstopanja – manjša telesna višina, kifoza, skolioza).

Tabela 3. Edmontonski klasifikacijski sistem debelosti (Edmonton Obesity Staging System, EOSS) *(2)*.

Stopnja debelosti	Značilnosti
0	brez z debelostjo povezanih dejavnikov tveganja (povišan krvni tlak, raven serumskih lipidov in glukoze), psihičnih simptomov ali psihopatologije, brez funkcionalnih omejitev in/ali vpliva na počutje
1	prisotnost z debelostjo povezanih subkliničnih dejavnikov tveganja (npr. mejno povišan krvni tlak, prediabetes, zvišani jetrni encimi), blagih simptomov, povezanih s telesno dejavnostjo (dispneja ob zmernih naporih, občasne bolečine, utrujenost), blage psihopatologije, manjše funkcionalne omejitve ali blažje slabše počutje
2	prisotnost z debelostjo povezanih kroničnih bolezni (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, obstruktivne motnje dihanja v spanju, osteoartritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, sindrom policističnih jajčnikov, tesnoba, zmerne omejitve pri vsakodnevnih dejavnostih)
3	prisotnost okvare organov (srčno popuščanje, zapleti sladkorne bolezni, stanje po miokardnem infarktu, omejujoč osteoartiritis, pomembna psihopatologija ter pomembna okrnjenost dnevnih dejavnosti in splošnega počutja)
4	huda oviranost (tudi končna odpoved nekaterih organov) zaradi z debelostjo povezanih kroničnih bolezni, huda omejujoča psihopatologija, hude omejitve dnevnih dejavnosti in splošnega počutja

ki vključuje celotno komorbidnost in funkcionalni status bolnika z debelostjo (tabela 3). V splošnem je debelost pogostejša pri ženskah kot pri moških *(1, 2)*. Slovenija je v tem primeru izjema, pri nas je debelost nekoliko pogostejša pri moškem spolu. Epidemiološki podatki nakazujejo, da je najbolj kritično okno za porast telesne mase in spremembo telesne sestave obdobje srednjih let, pri ženskah torej v času prehoda v menopavzo *(3)*.

DEBELOST IN MENOPAVZA

Vpliv debelosti na reproduktivne hormone v času prehoda v menopavzo

Pred menopavzo imajo debele ženske v primerjavi z ženskami z normalno telesno maso v povprečju nižje ravni estradiola, luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH) in inhibina B. Kot možni vzroki se omenjajo:

- nižje vrednosti vezalnih beljakovin za spolne hormone pri debelih in posledično hitrejši očistek estrogena ter
- negativni učinek debelosti na granulozne celice jajčnikov in na hipotalamo-hipofizno-gonadno os.

Po menopavzi imajo debele ženske v povprečju višjo raven estradiola kot ženske z normalno telesno maso, tako da je sprememba v koncentraciji estrogena v menopavznem prehodnem obdobju pri debelih manjša kot pri ženskah z normalno telesno maso. Prvotni vir estrogenov pred menopavzo so jajčniki, po menopavzi pa edini preostali vir postanejo androgeni, ki se aromatizirajo v estrogen na periferiji, predvsem v maščevju. Tudi porast FSH je pri debelih ženskah v povprečju manjši kot pri tistih z normalno telesno maso *(3–5)*.

Vpliv debelosti na starost ob nastopu menopavze

V reproduktivnem obdobju imajo ženske z višjim ITM za en dan in pol do pet dni daljše menstrualne cikluse kot ženske z normalnim ITM. Daljša je folikularna faza, lutealna faza ciklusa pa je krajša kot pri ženskah z normalno telesno maso. Ženske z višjim ITM lahko imajo v primerjavi z ženskami z nižjim ITM daljše obdobje prehoda v menopavzo in tudi več vmesnih in daljših krvavitev kot ženske z normalnim ITM *(3, 4)*.

Večina raziskav je ugotovila, da imajo ženske z debelostjo zadnjo menstruacijo pri višji starosti kot ženske z normalno telesno maso, a tega niso potrdile vse raziskave. Nekatere raziskave povezujejo višjo starost ob zadnji menstrualni krvavitvi s porastom telesne mase v starosti 20–40 let. Nedosledni zaključki o povezanosti ITM s starostjo ob zadnji menstruaciji so verjetno posledica različnih zasnov raziskav, povratnih poročanj o telesni masi ob zadnji menstruaciji in nezadostno opredeljene soodvisnosti z ostalimi dejavniki tveganja. Bolj konsistentno kot s časom nastopa naravne menopavze raziskave povezujejo debelost z večjo verjetnostjo kirurške menopavze *(3, 4, 6)*.

Vpliv debelosti na simptome menopavze

Debelost je dejavnik tveganja za bolj izražene vazomotorične simptome, predvsem v perimenopavznem, manj pa tudi v pomenopavznem obdobju. Vzrok naj bi bila izolatorska vloga maščevja, ki zavira oddajanje toplote in prispeva k vročinskim oblivom. Nekatere raziskave omenjajo tudi vpliv adipokinov na vazomotorične simptome. Debelost je povezana z večjo pojavnostjo nekaterih urogenitalnih simptomov. Nožnični izcedki so pri debelih dvakrat pogostejši kot pri tistih z normalno telesno maso, srbenje in neprijetni občutki v tem predelu pa naj bi bili pri debelih štirikrat pogostejši. Nekatere raziskave poročajo tudi o pogostejši okorelosti in bolečnosti sklepov pri debelih *(3, 4)*.

MENOPAVZA TER SPREMEMBA TELESNE MASE IN TELESNE SESTAVE

Vpliv menopavze na porast telesne mase

Telesna masa narašča s staranjem pri debelih ženskah in moških, prav tako pa tudi pri tistih z normalno telesno maso. Kronološko staranje se pri porastu telesne mase zdi pomembnejši dejavnik kot reproduktivno staranje in menopavza. Eden izmed pomembnih vzrokov za porast telesne mase v petem ali šestem desetletju življenja je presnovna sprememba, ki vodi v zmanjšano porabo energije in manjšo presnovno fleksibilnost. Vzroki za zmanjšano porabo energije so predvsem zmanjšana telesna dejavnost v tem življenjskem obdobju in izguba puste telesne mase. Deloma pri ženskah k zmanjšani porabi energije po menopavzi prispeva tudi odostnost lutealne faze ciklusa, ki je do menopavze prispeval k večji porabi energije *(3, 4)*.

Vpliv menopavze na spremembo telesne sestave

Medtem ko se zdi, da je porast telesne mase v srednjem življenjskem obdobju bolj povezan s staranjem kot z menopavzo, sta prerazporeditev telesne sestave in porast visceralnega maščevja bolj jasno povezana z menopavzo. Razporeditev telesnega maščevja po menopavzi iz ginoidnega tipa prehaja v androidnega, kar pomeni, da se maščevje začne kopičiti visceralno in podkožno na trebuhu. Ključno vlogo pri tej spremembi ima upad estrogena. Upad estrogena vpliva na dejavnost lipoproteinske lipaze in lipolizo. Pomembno vlogo ima tudi porast FSH. FSH neposredno preko receptorjev za FSH v visceralnem maščevju vpliva na prerazporeditev visceralnega maščevja ter poveča količino maščobnih kapljic in sintezo lipidov v visceralnih adipocitih. FSH prispeva tudi k provnetnemu okolju visceralnega maščevja in vpliva na izločanje citokinov in adipokinov. Nizek nivo estrogena vpliva na izraženost receptorjev za kortizol v visceralnem maščevju in tako tudi preko parakrinih učinkov kortizola vpliva na kopičenje visceralnega maščevja. Prerazporeditev telesne sestave v prid visceralnega maščevja je v menopavzi povezano z odpornostjo telesa na inzulin, sladkorno boleznijo in dislipidemijo *(3, 4)*.

Tabela 4. Nefarmakološki ukrepi za zdravljenje debelosti.

Prehrana	Fizična dejavnost	Sprememba življenjskega sloga
za 500–700 kcal zmanjšan dnevni vnos hrane	vsaj 150 minut aerobne telesne vadbe tedensko, vadba tri- do petkrat tedensko	spremljanje (vnosa hrane, vadbe, telesne mase)
individualno glede na osebne in kulturne želje	vaje za moč, ki vključujejo večje mišične skupine dva- do trikrat tedensko	oblikovanje dosegljivih ciljev
lahko uporabimo različne diete	preprečevanje neaktivnosti (dolgotrajno sedenje ipd.)	izobraževanje (individualno, skupinsko, telemedicina)
v primeru diet z zelo nizko kalorično vrednostjo je zaželeno zdravniško spremljanje	individualni programi, ki upoštevajo osebne značilnosti in morebitne gibalne omejitve	samoobvladovanje
nadomestila obrokov		zmanjševanje stresa in po potrebi psihološka obravnava
		kognitivno-vedenjska terapija
		motivacijski intervju
		upoštevanje socialnega okolja bolnika

ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Hormonsko zdravljenje, predvsem s transdermalnimi preparati, ima ugodne učinke na telesno sestavo med prehodom v menopavzo. Upoštevati moramo tudi vse omejitve hormonskega zdravljenja, potrebujemo dodatne raziskave učinkovitosti in dolgoročne varnosti *(3)*.

Pri zdravljenju debelosti je vedno ključna sprememba življenjskega sloga (tabela 4) *(7)*.

Glede na stopnjo debelosti, pridružene bolezni, želje in motiviranost bolnice se poleg spodbujanja sprememb v življenjskem slogu lahko odločimo tudi za farmakološko zdravljenje ali metabolično kirurgijo (tabela 5).

Pri načrtovanju in vodenju zdravljenja debelosti je pomembno poznati pričakovano učinkovitost in omejitve različnih strategij (tabela 6) *(8)*.

Metformin upočasni napredovanje prediabetesa v sladkorno bolezen, za natančnejšo opredelitev njegove vloge v obdobju menopavznega prehodnega obdobja potrebujemo dodatne raziskave *(4, 9)*.

ZAKLJUČEK

Starost in manj aktiven življenjski slog sta najpomembnejša dejavnika, ki vplivata na porast telesne mase v času prehoda v menopavzo in v menopavzi. Ženske z debelostjo imajo v predmenopavznem obdobju

Tabela 5. Priporočena obravnava debelosti glede na indeks telesne mase (ITM) in pridružene bolezni.

Zdravljenje/stopnja ITM	25–26,9	27–29,9	30–34,9	35–39,9	≥ 40
Sprememba življenjskega sloga	+	+	+	+	+
Farmakološko zdravljenje (orlistat, naltrekson/bupropion, liraglutid*)	–	v primeru pridruženih bolezni	+	+	+
Kirurški poseg	–	–	izjemoma	v primeru pridruženih bolezni	+

* Liraglutid se v Sloveniji v nižjih odmerkih uspešno uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 in ima pričakovan ugoden učinek na telesno maso. V Evropi je liraglutid v višjem odmerku (3 mg) že registriran kot zdravilo za zdravljenje debelosti.

Tabela 6. Učinkovitost različnih intervencij v zdravljenju debelosti.

Intervencije	Povprečna pričakovana izguba telesne mase
Prehransko samoopazovanje/popularne diete	2–3 %
Pozornost na hrano in spremljanje telesne mase	3–5 %
Intenzivni programi življenjskega sloga (vodeni, strukturirani, dražji)	5–10 %
Farmakološko zdravljenje	5–10 %
Nadomestni hipokalorični obroki	> 10 %
Kombinacija življenjskega sloga in farmakološkega zdravljenja	> 10 %
Pristop z intragastričnimi baloni	pribl. 15 %
Gastrektomija z zažemkom	22 %
Želodčni obvod	25 %
Bariartični poseg in farmakološko zdravljenje	30 %

nižje, po menopavzi pa višje povprečne vrednosti estrogena kot ženske z normalno telesno maso, sprememba v koncentraciji hormonov je pri debelih v menopavznem prehodnem obdobju manjša kot tistih z normalno telesno maso. Ženske z debelostjo imajo v obdobju menopavznega prehodnega obdobja v primerjavi z ženskami z normalno telesno maso več vazomotoričnih in neka-terih urogenitalnih simptomov. Zdrav življenjski slog v času prehoda v menopavzo je ključnega pomena v boju proti debelosti. Potrebujemo dodatne longitudinalne raziskave učinka menopavze na porast telesne mase in spremembo telesne sestave ter dodatne intervencijske raziskave, ki bodo vodile v oblikovanje terapevtskih strategij, primernih za to obdobje.

LITERATURA

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N 311 [internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [citirano 2016 Apr 16]. Dosegljivo na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
2. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes 2009; 33 (3): 289-95.
3. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. Healthcare. 2016; 13: 1-16.
4. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015; 29 (4): 548-53.
5. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. Menopause. 2010; 17 (4): 718-26.
6. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. Am J Epidemiol. 2001; 153 (9): 865-74.
7. Kirk SF, Penney TL, McHugh TL, et al. Effective weight management practice: a review of the lifestyle intervention evidence. Int J Obes. 2012; 36 (2): 178-85.
8. Freedhoff Y, Sharma AM. A practical guide to office-based obesity management [internet]. Edmonton (AB): Canadian Obesity Network; c2010 [citirano 2017 Sep 23]. Dosegljivo na: http://www.obesitynetwork.ca/best-weight.
9. Goldberg R, Temprosa M, Otvos J, et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (10): 3989-98.

Tomaž Kocjan[1]

Skeletno-mišične bolezni in menopavza

Skeleto-muscular Diseases and Menopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: menopavza, osteoporoza, sarkopenija

Osteoporozo lahko klinično enačimo z zvišanim tveganjem za zlome. Nastane zaradi pomanjkanja estrogenov in staranja kosti, ki je posledica oksidativnega stresa, senescence osteocitov in drugih mehanizmov, morda tudi zmanjšane mišične obremenitve skeleta. Sarkopenija pomeni izgubo mišične moči in mase zaradi staranja mišic in drugih vzrokov. Poveča tveganje za padce in zato tudi za osteoporozne zlome. Tako kostem kot mišicam koristita redna telesna vadba in z beljakovinami bogata prehrana. Vitamin D in kalcij nadomeščamo ženskam z visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D in kalcija ter ob zdravljenju osteoporoze z zdravili. Za ta namen imamo na voljo več antiresorptivov in teriparatid. Sarkopenije z zdravili za zdaj še ne zdravimo.

ABSTRACT

KEY WORDS: menopause, osteoporosis, sarcopenia

Osteoporosis can be clinically equalled to increased fracture risk. It is caused by estrogen deficiency and bone ageing due to oxidative stress, senescence of osteocytes and other mechanisms, possibly also due to reduced muscle strain on the skeleton. Sarcopenia means loss of muscle strength and mass due to muscle aging and other causes. It increases the risk of falls and, therefore, also of osteoporotic fractures. Both bone and muscles benefit from regular exercise and protein-rich foods. Vitamin D and calcium supplementation is recommended for women at a high risk of calcium and vitamin D insufficiency, and in those who are receiving treatment for osteoporosis. For this purpose, we have several antiresorptives and teriparatide available. Sarcopenia is not yet amenable to medical treatment.

[1] Izr. prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tomaz.kocjan@kclj.si

UVOD

Staranje vključuje propadanje kosti in mišic. Ti procesi niso linearni in se pri ženskah močno pospešijo ob nastopu menopavze. Ker pomenopavza zaradi daljšanja življenjske dobe danes traja 30 let ali več, jo pogosto spremljajo zlomi zaradi povečane lomljivosti kosti ter klinično pomembna izguba mišične moči in mase. Govorimo o osteoporozi in sarkopeniji, ki močno znižata kakovost življenja pomenopavznih žensk in negativno vplivata na njihovo preživetje *(1, 2)*.

OSTEOPOROZA

Opredelitev

Osteoporoza je najpogostejša presnovna bolezen kosti. Zanjo sta značilna nizka kostna masa in porušena mikroarhitektura kostnega tkiva, kar vodi do povečane lomljivosti kosti. Osteoporozni (nizkoenergetski, netravmatski) zlomi ali zlomi zaradi krhkosti kosti zato nastajajo že zaradi sile, enake ali manjše kot pri padcu s stojne višine *(2, 3)*. Klinično osteoporozo najbolje opredelimo kot povečano tveganje za zlom *(4)*. Del tega tveganja zajame epidemiološka definicija osteoporoze na podlagi merjenja mineralne kostne gostote (MKG) z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (angl. *dual energy X-ray absorptiometry*, DXA). Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) osteoporozo opredeljuje kot zmanjšanje MKG za 2,5 ali več standardnih odklonov od njene najvišje vrednosti v mladosti glede na raso in spol *(5)*. Zmanjšanje MKG za en standardni odklon zveča relativno tveganje za zlom za dva- do trikrat. Dejavnike tveganja za zlom, ki so neodvisni od MKG, združuje računalniški model FRAX (Fracture Risk Assesment Tool), s katerim lahko vsem ženskam po menopavzi izračunamo njihovo absolutno tveganje v naslednjih desetih letih za štiri glavne osteoporozne zlome (vretenca, kolk, zapestje, nadlahtnica) in posebej za zlom kolka *(6)*.

Etiopatogeneza

Kosti so živo tkivo, ki se nenehno razgrajuje pod vplivom osteoklastov in ponovno gradi zaradi delovanja osteoblastov. Osteoklasti so podobni monocitom in makrofagom ter nastanejo iz krvotvornih matičnih celic. Osteoblasti nastanejo iz mezenhimskih matičnih celic in izločajo ligand za receptorski aktivator jedrnega dejavnika κB (angl. *receptor activator of nuclear factor κB ligand*, RANKL) *(2)*. RANKL, ki ga izločajo tudi mezenhimske celice strome kostnega mozga, limfociti T in B, aktivira receptorski aktivator jedrnega dejavnika κB (angl. *receptor activator of nuclear factor κB*, RANK) na osteoklastih in njihovih predhodnikih. Sledi zaporedje dogodkov, ki preko različnih dejavnikov in encimov uravnavanja pripelje do spodbujanja razvoja, razmnoževanja, aktivacije in preživetja osteoklastov *(7)*. Končni rezultat je intenzivna razgradnja kosti. Za uravnoteženo kostno prenovo v telesu skrbi osteoprotegerin (OPG), ki deluje kot naravni antagonist RANKL *(8)*.

Izgradnja kosti je odvisna od diferenciacije in preživetja osteoblastov. Na te procese ugodno vplivata vitamin D in intermitetno izločanje paratiroidnega hormona (PTH), neugodno pa glukokortikoidi in staranje. Na molekularnem nivoju je ključen signal za diferenciacijo osteoblastov aktivacija t. i. Wnt/β-katenin signalne poti *(9)*.

Ob nastopu menopavze se zaradi akutnega pomanjkanja estrogenov poveča izločanje RANKL in drugih citokinov, kot so interlevkin 1 (IL-1) in IL-6, dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α*, TNF-α), in prostaglandinov, kar močno aktivira osteoklaste in posledično pri nekaterih ženskah vodi do hitre izgube kostne mase v naslednjih osmih do desetih letih, nato pa se ta proces iz ne povsem jasnih razlogov umiri. Kasneje sta bolj v ospredju pomanjkanje vitamina D s posledičnim sekundarnim hiperparatiroidizmom in zmanjšanje izločanja rastnih dejavnikov, kot sta rastni hormon in inzulinu podoben

rastni dejavnik (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) *(10)*.

Velike epidemiološke raziskave kažejo, da se izguba kostne mase pri ženskah začne že neposredno po dosežku največje kostne mase v tretjem desetletju, ko je spolnih hormonov še dovolj *(11)*. Za nastanek osteoporoze je zato verjetno ključno tudi staranje, ki je neodvisno od pomanjkanja estrogenov in vključuje številne kostem lastne mehanizme, kot so moteno delovanje mitohondrijev, upad avtofagije, okvara DNK in senescenca osteocitov. Senescenca je proces, ki vodi v prenehanje delitve celic, nalaganje presnovnih produktov ali celično smrt. K staranju pomembno prispeva oksidativni stres, ki je nujna posledica aerobne presnove v človeškem telesu. Z leti se v telesu kopičijo škodljive reaktivne kisikove zvrsti, predvsem vodikov peroksid, superoksidni anion in hidroksilni radikal. Obramba proti oksidativnemu stresu porablja β-katenin, zato se ta več ne more vključevati v Wnt/β-katenin signalno pot, kar vodi do zmanjšane gradnje kosti. Dodatno negativno v starosti delujejo tudi povečanje oksidacije lipidov, aktivacije peroksisomskega proliferatorja aktiviranega receptorja γ (angl. *peroxisome proliferator-activeted receptor γ*, PPAR-γ) in nastajanja glukokortikoidov v telesu *(12)*.

Zelo verjetno k starostni izgubi kostne mase pomembno prispeva tudi izguba mišične mase, saj povzroči manjšo obremenitev skeleta *(10)*.

SARKOPENIJA

Opredelitev

Sarkopenija je napredujoča, generalizirana okvara skeletnih mišic, ki je povezana z zvišanim tveganjem za padce, zlome, telesno nemoč in umrljivost. Na sarkopenijo lahko posumimo, ko ugotovimo nizko mišično moč, diagnozo pa nato potrdimo z dokazom nizke mišične mase ali kakovosti. Če gre tudi za nizko zmogljivost, govorimo o hudi sarkopeniji *(13)*.

V klinični praksi posumimo na sarkopenijo vedno, ko bolnica navaja tipične simptome, kot sta padanje in občutek šibkosti, ali pa opazimo značilne znake, kot so počasna hoja, težave pri vstajanju s stola in upad mišične mase. V vseh tovrstnih primerih za presejanje uporabimo enostaven vprašalnik SARC-F, ki je zmerno občutljiv in visoko specifičen za napoved nizke mišične moči *(14)*. Če je rezultat presejanja pozitiven, sledi merjenje mišične moči. V ta namen izmerimo moč stiska roke z dinamometrom (patološki izvid pomeni stisk pod 16 kg) ali izvedemo test vstajanja s stola (patološko več kot 15 sekund za pet ponovitev). Sarkopenijo potrdimo z objektivnimi meritvami s pomočjo DXA ali bioimpendance (patološka vrednost je masa skeletnih mišic (angl. *appendicular skeletal muscle mass*, ASM) < 15 kg ali ASM/višina^2 < 6 kg/m^2). Testiranje zaključimo z oceno zmogljivosti. Na voljo so različni testi, med katerimi je najenostavnejši test hitrosti hoje (patološko ≤ 0,8 m/s) *(13)*.

Sarkopenična debelost je stanje zmanjšane puste mase in presežka maščobe. Gre za posebno entiteto, ki znatno poveča tveganje za sarkopenijo *(13)*.

Krhkost je geriatrični sindrom, sarkopenija pa bolezen. Gre torej za dve različni stanji, ki pa se do neke mere prekrivata, še zlasti, če krhkost definiramo po Friedu (kriteriji: hujšanje, pomanjkanje energije, počasna hoja, zmanjšana moč stiska roke, majhna poraba energije – za diagnozo zadoščajo trije od petih kriterijev) *(15)*. Krhki ljudje so bolj ranljivi za neugodne zdravstvene posledice in imajo večje tveganje za nepokretnost, sprejem v bolnišnico ali celo smrt *(13)*.

Etiopatogeneza

Mišična masa in moč naraščata do 40. leta, pri moških bolj kot pri ženskah. Obstaja pozitivna soodvisnost med porodno težo in mišično močjo, ki se vzdržuje vse življenje *(16)*. Mišična masa je v glavnem genetsko

določena (v 65 %), enako velja za mišično moč (v 50–80 %). Po 50. letu sledi upad mišične mase za 1–2 % na leto, moč pa upada še hitreje, za 1,5–5 % na leto *(13)*.

O primarni (ali starostni) sarkopeniji govorimo, če se v glavnem razvije zaradi staranja *(13)*. Z leti krčenj naraščajo poškodbe mišičnih vlaken, slabša pa se zmožnost obnove in s tem mišična moč *(17)*. Upad funkcije je še nesorazmerno večji, saj pride pretežno do izgube hitrih mišičnih vlaken tipa II, ki so zelo pomembna za preprečevanje padcev *(18)*. Zmanjša se prekrvavitev mišic in izločanje koristnih miokinov, ki spodbujajo rast in obnovo mišic. K sarkopeniji pomembno prispeva okvara mitohondrijev v mišicah, zviša se razgradnja beljakovin *(17)*.

Sarkopenija je očitnejša pri starejših ženskah kot pri enako starih moških, po nastopu menopavze pa se njen razvoj znatno pospeši. Izsledki raziskav kažejo na prisotnost estrogenskih receptorjev na mišicah, zlasti na mišičnih vlaknih tipa II, kjer olajšajo mišično krčenje. Pomanjkanje estrogenov lahko zato neposredno zmanjša mišično moč. Poleg tega verjetno posredno preko učinka na osrednji živčni sistem povzroči hiter upad izločanja rastnega hormona in IGF-1. Mišična masa se zato zmanjša, povečata pa se obseg visceralnega maščevja in koncentracija inzulina. Inzulin dodatno zavre izločanje rastnega hormona, kar vodi v začaran krog izgube mišične mase. Zvečanje telesne mase, skupaj s povečanjem oksidativnega stresa in izločanjem provnetnih citokinov, kot sta TNF-α in IL-6, ob nastopu menopavze prav tako spodbuja razgradnjo mišic, zmanjšanje mišične moči in telesne zmogljivosti žensk v menopavzi. Končno k razvoju sarkopenije v tej populaciji prispeva še znižanje sinteze androgenov *(19)*. Mišična nemoč je na prvem mestu med dejavniki tveganja za padce. Letno pade več kot tretjina žensk, starejših od 65 let. Približno 5 % takšnih padcev se konča z osteoporoznim zlomom *(20)*.

Sekundarna sarkopenija se pojavi zaradi sistemske bolezni, še zlasti takšne, ki povzroči kronično vnetje, npr. malignom ali organska odpoved. Telesna neaktivnost zaradi sedečega načina življenja ali imobilizacije prav tako prispeva k razvoju sarkopenije. Pomemben dejavnik je tudi nezadosten vnos energije ali beljakovin zaradi katerega koli razloga. Akutna sarkopenija traja manj kot šest mesecev, kronična pa dalj časa *(13)*.

VZDRŽEVANJE SKELETNO-MIŠIČNEGA ZDRAVJA V MENOPAVZI

Najučinkovitejša preventiva osteoporoze in sarkopenije je izgradnja najvišje, genetsko določene kostne oz. mišične mase v mladosti, nato pa njuno vzdrževanje v srednjih letih in zmanjšanje izgub v starosti. Vsi preventivni ukrepi so priporočeni tudi za bolnice z osteoporozo in/ali sarkopenijo, le izvajati jih je včasih treba v prilagojeni obliki, če je bolezen že napredovala *(13, 20)*.

Na kosti dokazano škodljivo delujeta kajenje in uživanje treh ali več enot alkohola dnevno *(20)*. Nasprotno ima ugodne učinke redna telesna vadba tri- do petkrat tedensko. Svetujemo zlasti vaje za moč in ravnotežje ter ciklična gibanja v pokončnem položaju *(21)*. Opozarjamo tudi na popravljanje vida in čim manjšo uporabo zdravil, ki slabo vplivajo na stanje zavesti in na ravnotežje. Potrebne so izboljšave v domačem okolju, npr. nedrseča tla, odstranitev ovir, dobra osvetlitev, ročaji ipd. *(20)*. Za preprečevanje razvoja sarkopenije, ki je najpomembnejši dejavnik tveganja za padce, je ključna intenzivna vadba za mišično moč, ki ugodno vpliva tudi na mišično maso in izboljša telesno zmogljivost. Učinek vadbe je v pozitivni soodvisnosti z njenim obsegom *(22, 23)*. Svetujemo združitev telesne aktivnosti z beljakovinsko bogato prehrano *(22)*. Dodatna vrednost prehranskih dopolnil, kot so beljakovine, esencialne aminokisline in β-hidroksi-β-metilbutirat (HMB), je glede na rezultate raziskav sicer vprašlji-

va. Še najbolj koristno se je izkazalo ob telesni vadbi dodajati kreatin. Treba je upoštevati, da bodo imeli takšni dodatki le malo učinka pri relativno mlajši, dobro prehranjeni populaciji in bistveno večjega pri slabše prehranjenih starostnikih *(23)*. Strokovnjaki zato priporočajo zvišati dnevni vnos beljakovin pri starejših na 1–1,2 g/kg telesne teže z vsaj 20–25 g visokokakovostnih beljakovin ob vsakem glavnem obroku *(21)*. Z leti je zaradi manjše porabe energije ustrezno postopno zmanjšati kalorični vnos, toda obvezno zagotoviti zadosten vnos beljakovin, ki so ključne tudi za kosti *(24)*. Ni dokazov, da visok vnos beljakovin (živalskega porekla, vključno z mlekom in mlečnimi izdelki) pospeši kostno razgradnjo, povzroči izgubo MKG in razvoj osteoporoze *(21)*.

Ni zanesljivo dokazano, da bi bilo dodajanje vitamina D samo po sebi koristno za starejše bolnice s sarkopenijo. Ko se odločamo za predpis vitamina D v klinični praksi, moramo upoštevati tudi, da je v populaciji s sarkopenijo pomanjkanje vitamina D (25-OH vitamin D < 50 nmol/l) pogosto in da so pogoste tudi spremljajoče bolezni, ki bi jim vitamin D lahko koristil *(22)*.

Dodatek vitamina D velja za ključno sestavino preprečevanja in zdravljenja osteoporoze. Vitamin D naj bi imel ugodne učinke na skeletno-mišični sistem. Starejše metaanalize kažejo, da dodatek vsaj 800 E vitamina D dnevno uspešno zmanjša tveganje za padce in nevretenčne zlome, vključno z zlomom kolka *(25, 26)*. Nasprotno pa nedavna velika metaanaliza ni potrdila niti enega od teh ugodnih učinkov *(27)*. Glede na trenutne evropske smernice za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze dodatek vitamina D še vedno svetujemo vsem, ki se zdravijo z zdravili za osteoporozo, in tudi tistim, ki imajo visoko tveganje za njegovo pomanjkanje *(20)*. V skladu z našimi smernicami v prvem mesecu zdravljenja zapolnimo zaloge vitamina D s holekalciferolom (vitamin D_3) 2.000 E (50 µg) dnevno ali 14.000 E tedensko (Plivit D_3 10 kapljic dnevno oz. 70 kapljic enkrat tedensko). Nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom holekalciferola 800–1.000 E dnevno ali 5.600–7.000 E tedensko *(28)*. Dva- ali trikrat večje vzdrževalne dnevne odmerke vitamina D potrebujejo vsi z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m^2 in bolniki, ki prejemajo antiepileptike, glukokortikoide ali zdravila proti HIV *(29)*. Najbolje je dodajati vitamin D vsakodnevno, lahko tudi enkrat tedensko ali enkrat na 14 dni. Visoki odmerki na daljše obdobje niso priporočljivi, prav tako ni priporočeno dodajanje vitamina D vsem pomenopavznim ženskam *(30)*. V skladu s tem so nedavno objavljeni težko pričakovani izsledki velike randomizirane, s placebom kontrolirane raziskave, v kateri dodajanje vitamina D ni imelo nikakršnega učinka na pojavnost raka in srčno-žilnih dogodkov *(31)*.

Ženskam nad 50 let priporočamo 1.200 mg kalcija dnevno, mlajšim pa 1.000 mg dnevno *(32)*. Enako velja za bolnice z osteoporozo. Najbolj preprosto in naravno je zaužiti predpisano dnevno količino kalcija s hrano, kar pa vedno ni mogoče. Dodajanja kalcija brez dodatka vitamina D ne svetujemo *(33)*. Kalcijeve dodatke z vitaminom D svetujemo bolnicam, ki se zdravijo z zdravili za osteoporozo, in tistim ženskam, ki imajo visoko tveganje za pomanjkanje kalcija *(20)*. To so v prvi vrsti oskrbovanke domov za starejše občane, medtem ko za populacijo, ki živi doma, nedavna metaanaliza ni potrdila, da bi imelo dodajanje kalcija z vitaminom D ali brez protizlomne učinke *(34)*. Neželeni učinki kalcijevih dodatkov so pogoste težave z zaprtjem in redko pojav ledvičnih kamnov, ne pa tudi povečanje tveganja za srčno-žilne dogodke, če je vnos kalcija pod 2.000–2.500 mg dnevno *(30)*. Ni dokazov, da bi samo dodajanje kalcija zmanjšalo upad mišične moči in mase *(33)*.

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Osteoporoza

Prag za zdravljenje z zdravili je odvisen od več dejavnikov, tudi ekonomskih, ki so med državami različni.

Kriteriji za uvedbo zdravil v Sloveniji so *(28)*:

- osteoporozni zlom vretenca ali kolka,
- visoko tveganje za zlom glede na FRAX (po dogovoru uporabljamo verzijo Združenega kraljestva) – zdravilo uvedemo, če je izračunano tveganje za glavne osteoporozne zlome (kolk, vretence, nadlahtnica, zapestje) v naslednjih desetih letih > 20 % in/ali če je tveganje za zlom kolka > 5 % in
- znižana MKG, izmerjena z DXA, pri čemer moramo upoštevati tudi starost bolnice.

Izbiramo lahko med več antiresorptivi in teriparatidom (PTH 1-34). Najstarejše antiresorptivno zdravljenje je hormonsko zdravljenje (HZ), ki v standardnih odmerkih dokazano preprečuje upad MKG in razvoj osteoporoze, zmanjša pa tudi tveganje za vse vrste osteoporoznih zlomov celo pri ženskah brez osteoporoze na DXA *(35)*. Zaščitni učinek na MKG je do neke mere odvisen od odmerka estrogena, zlasti za ženske, mlajše od 40 let. Za nizke in zelo nizke odmerke HZ nimamo podatkov o preprečevanju zlomov, pa tudi ne ustreznih raziskav v ta namen. Če ni kontraindikacij, vsem ženskam z zgodnjo menopavzo, ki potrebujejo zaščito kosti, svetujemo HZ vsaj do srednje starosti menopavze. Tudi za ženske z vazomotornimi menopavznimi težavami in brez kontraindikacij, ki so mlajše od 60 let ali v menopavzi manj kot deset let je HZ verjetno najustreznejša protizlomna zaščita *(36)*. Starejšim ženskam svetujemo HZ le, če drugih zdravil za osteoporozo ne prenašajo in imajo visoko tveganje za osteoporozne zlome po individualni presoji koristi in tveganj *(20, 36)*. Ko HZ ukinemo, moramo predpisati drugo zdravilo za osteoporozo, da bi preprečili hiter upad MKG. Tveganje za zlome se prekomerno ne zveča *(35)*.

Raloksifen je edini predstavnik selektivnih modulatorjev estrogenskih receptorjev (angl. *selective estrogen receptor modulators*, SERM), ki ga uporabljamo za zdravljenje osteoporoze pri nas. Kot šibek antiresorptiv dokazano zmanjša le tveganje za zlome vretenc *(37)*. V klinični rabi je ponekod tudi sorodno zdravilo bazedoksifen, in sicer kot samostojno zdravljenje ali pa v kombinaciji s konjugiranim konjskim estrogenom za sočasno zmanjšanje vazomotornih menopavznih težav *(20, 36, 38)*.

Najpogosteje uporabljani antiresorptivi so bisfosfonati *(20)*. Alendronat pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca ali brez njega zmanjša tveganje za nov zlom vretenca in nevretenčni zlom, vključno z zlomom kolka, približno za polovico *(39, 40)*. Zelo podobne učinke ima risedronat, medtem ko je ibandronat v raziskavi zmanjšal le tveganje za zlom vretenca *(41–44)*. Zoledronska kislina v obliki kratke infuzije enkrat letno je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšala tveganje za vse vrste zlomov, po zlomu kolka pa tudi smrtnost *(45, 46)*. Nedavna, šestletna randomizirana raziskava, ki je vključevala 2.000 starejših žensk z osteopenijo, je pokazala, da je bilo tveganje za vretenčne in nevretenčne zlome značilno nižje v skupini preiskovank, ki so prejemale infuzijo zoledronske kisline vsakih 18 mesecev, kot pa v skupini preiskovank, ki so prejemale placebo *(47)*.

Denosumab je monoklonsko protitelo proti RANKL, ki deluje kot najmočnejši znani zaviralec razgradnje kosti. Za zdravljenje osteoporoze ga dajemo v obliki ene podkožne injekcije na vsakih šest mesecev *(48)*. V raziskavi je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšal tveganje za vse vrste zlomov *(49)*.

Dnevne podkožne injekcije teriparatida (PTH 1-34) predpišemo bolnicam z najhuj-

šimi oblikami primarne in glukokortikoidne osteoporoze. Zdravilo deluje kot osteoanabolik, dajemo ga dve leti, nato pa nadaljujemo z enim od antiresorptivov *(50)*.

Sarkopenija

Za zdaj ni dovolj dokazov, da bi lahko priporočili zdravljenje sarkopenije z zdravili *(22)*. V kliničnih raziskavah so sarkopenijo s spremenljivim uspehom že poskusili zdraviti s testosteronom, s selektivnimi modulatorji androgenih receptorjev (angl. *selective androgen receptor modulators*, SARM), z drugimi anabolnimi hormoni in z rastnim hormonom. V različnih fazah razvoja so še zaviralci miostatina, agonisti grelina in antagonisti receptorjev tipa 2 za aktivin. Na mišice ugodno delujeta ACE-zaviralec perindopril in blokator adrenergičnih receptorjev β espindolol *(17)*.

Redke raziskave so pokazale, da tudi HZ v kombinaciji s telesno aktivnostjo morda lahko izboljša ali vsaj prepreči izgubo mišične mase, moči in telesne zmogljivosti *(36)*.

SKELETNO-MIŠIČNE BOLEZNI V MENOPAVZI IN Z DOKAZI PODPRTA MEDICINA

Splošni ukrepi

Vsem ženskam po menopavzi svetujemo zdrav življenjski slog z redno telesno vadbo vsaj trikrat tedensko (stopnja moči priporočila: A).

Priporočamo postopno zmanjšanje kaloričnega vnosa, istočasno pa z beljakovinami bogato prehrano (stopnja moči priporočila: B).

Dodajanje vitamina D in kalcija svetujemo bolnicam, ki se zdravijo z zdravili za osteoporozo, in tistim, ki imajo visoko tveganje za pomanjkanje vitamina D in kalcija (stopnja moči priporočila: C).

Hormonsko zdravljenje

HZ lahko obravnavamo kot zdravljenje prvega izbora za preprečevanje izgube kostne mase in osteoporoznih zlomov pri pomenopavznih ženskah, ki imajo vazomotorne simptome in visoko tveganje za osteoporozne zlome, če so mlajše od 60 let, ali manj kot deset let od pričetka menopavze. Za preprečevanje zlomov lahko uporabimo tudi druga zdravila za osteoporozo, pri čemer moramo upoštevati njihove koristi in tveganja (stopnja moči priporočila: A).

Ženskam z zgodnjo menopavzo, ki nimajo kontraindikacij, priporočamo HZ vsaj do srednje starosti menopavze (stopnja moči priporočila: C).

Ženskam nad 60 let svetujemo HZ le, če drugih zdravil za osteoporozo ne prenašajo in imajo visoko tveganje za osteoporozne zlome po posamezni presoji koristi in tveganj (stopnja moči priporočila: D).

Dolgotrajno (> 5 let) HZ priporočamo le za redke pomenopavzne ženske z osteoporozo, ne glede na vazomotorne simptome, za katere druga zdravila niso primerna ali pa povzročajo neželene učinke (stopnja moči priporočila: D).

HZ v kombinaciji s telesno aktivnostjo morda lahko izboljša ali vsaj prepreči izgubo mišične moči, mase in telesne zmogljivosti (stopnja moči priporočila: D).

ZAKLJUČEK

Osteoporoza in sarkopenija prizadeneta številne ženske v menopavzi. Zaradi vse daljše življenjske dobe in staranja prebivalstva se lahko pojavnost teh dveh bolezni v naslednjih desetletjih še znatno poveča in postane neobvladljiv klinični in finančni problem, ki ga lahko rešijo le zgodnja diagnoza, ustrezna preventiva in učinkovito zdravljenje obeh bolezni.

LITERATURA

1. Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2009; (4): 186–97.
2. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet. 2011; 377 (9773): 1276–87.
3. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 374 (3): 254–62.
4. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. 2014; 25 (5): 1439–43.
5. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9 (8): 1137–41.
6. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int. 2011; 22 (9): 2395–411.
7. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998; 93 (2):165–76.
8. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell. 1997; 89 (2): 309–19.
9. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology. 2007; 148 (6): 2635–43.
10. Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bone. Arch. Biochem. Biophys. 2010; 503 (1): 118–28.
11. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporos Int. 1998; 8 (5): 468–89.
12. Manolagas SC. The quest for osteoporosis mechanisms and rational therapies: how far we've come, how much further we need to go. J Bone Miner Res. 2018; 33 (3): 371–85.
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2018; 48 (1): 16–31.
14. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016; (1): 28–36.
15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56 (3): 146–56.
16. Dodds R, Denison HJ, Ntani G, et al. Birth weight and muscle strength: a systematic review and meta-analysis. J Nutr Health Aging. 2012; 16 (7): 609–15.
17. Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. Calcif Tissue Int. 2016; 98 (4): 319–33.
18. Lang T, Streeper T, Cawthon P, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporosis International. 2009; 21 (4): 543–59.
19. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14 (4): 199–215.
20. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019; 30 (1): 3–44.
21. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Maturitas. 2014; 79 (1): 122–32.
22. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. J Nutr Health Aging. 2018; 22 (10): 1148–61.
23. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. Osteoporos Int. 2017; 28 (6): 1817–33.
24. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2000; 15 (12): 2504–12.
25. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339: b3692.
26. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005; 293 (18): 2257–64.
27. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6 (11): 847–58.

28. Kocjan T, Prezelj J, Pfeifer M, et al. Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. Zdrav Vestn 2013; 82 (4): 207–17.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1911–30.
30. Hurley DL, Binkley N, Camacho PM, et al. The use of vitamins and minerals in skeletal health: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American College of Endocrinology (ACE) position statement. Endocr Pract. 2018; 24 (10): 915–24.
31. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2018; 380 (1): 33–44.
32. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (1): 53–8.
33. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: an expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). Osteoporos Int. 2017; 28 (2): 447–62.
34. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2017; 318 (24): 2466–82.
35. Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. Zdrav Vestn. 2008; 77 Suppl 3: 43–6.
36. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2018; 25 (11): 1362–87.
37. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA. 1999; 282 (7): 637–45.
38. Silverman SL. New selective estrogen receptor modulators (SERMs) in development. Curr Osteoporos Rep. 2010; 8 (3): 151–3.
39. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996; 348 (9041): 1535–41.
40. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (11): 4118–24.
41. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999; 282 (14): 1344–52.
42. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000; 11 (1): 83–91.
43. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001; 344 (5): 333–40.
44. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 2004; 19 (8): 1241–9.
45. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 356 (18): 1809–22.
46. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007; 357 (18): 1799–809.
47. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. N Engl J Med. 2018; 379 (25): 2407-16.
48. Lewiecki EM. Denosumab–an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Biol Ther. 2010; 10 (3): 467–76.
49. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361 (8): 756–65.
50. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. J. Bone Miner. Res. 2008; 23 (10): 1591–600.

Jure Knez[1]

Endometrij in hormonsko zdravljenje v perimenopavznem obdobju ter menopavzi

Endometrium and Hormonal Treatment in Perimenopause and Menopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrij, hormonsko nadomestno zdravljenje, menopavza, rak endometrija

V obdobju perimenopavze in menopavze je tveganje za razvoj raka endometrija višje v primerjavi z ženskami pred menopavzo. Nepravilna krvavitev iz maternice je najpogostejši simptom, ki spodbudi nadaljnjo diagnostiko. Hormonsko nadomestno zdravljenje danes omogoča učinkovito lajšanje simptomov ženskam, ki prehajajo v menopavzo. Pri ženskah z ohranjeno maternico imamo na voljo več režimov zdravljenja z različnimi kombinacijami hormonov. Uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja za ženske je varna z vidika vpliva na endometrij, seveda pa je treba ob nepravilni krvavitvi sprožiti ustrezno diagnostiko. Danes ni jasnih dokazov o tem, katera kombinacija hormonov je najprimernejša, odločitev o tem je treba sprejeti individualno po pogovoru z žensko, ki zdravljenje potrebuje.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrium, hormone replacement therapy, menopause, endometrial cancer

The risk of endometrial hyperplasia or endometrial cancer is higher in women after menopause compared to younger women. The diseases of the endometrium most commonly cause symptoms of abnormal vaginal bleeding. Hormonal replacement therapy allows for efficient symptom management in women experiencing menopausal symptoms. In women with an intact uterus, there are several regimens of hormonal replacement therapy with different types and doses of hormones that can be used. The use of hormonal replacement therapy is safe with respect to endometrial cancer risk, but in case of irregular bleeding, an appropriate diagnostic process needs to be carried out. There is no good evidence showing the most appropriate combination of hormones to be used. This decision needs to be made after discussing it with the woman who requires treatment.

[1] Doc. dr. Jure Knez, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Katedra za ginekologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; jure.knez@ukc-mb.si

UVOD

Endometrij skozi celotno reproduktivno obdobje ženske izraža kompleksne ciklične proliferacijske ter sekrecijske spremembe. To se v menstruacijskem ciklu značilno izraža s pojavom menstrualne krvavitve, ki pomeni luščenje sekrecijsko spremenjenega endometrija v povezavi s predhodno ovulacijo ter pojav krvavitve v odsotnosti nosečnosti. V obdobju perimenopavze in menopavze aktivnost jajčnikov ter s tem povezano sproščanje hormonov upade. Sprva se to kaže v izostanku ovulacij, torej ni nastanka rumenega telesca, ki izloča progesteron. Zaradi tega so menstrualni cikli v obdobju pred menopavzo krajši, pogosto anovulatorni in neredni. Nerednost ciklov v tem obdobju je na ta način lahko posledica anovulacij ali nerednega dozorevanja foliklov v jajčnikih. Prav v tem obdobju je tudi povišano tveganje za razvoj bolezni endometrija, ki so pogosto povezane s hormonskimi vplivi. Te se najpogosteje kažejo v obliki nepravilnih krvavitev. Tako je prav v obdobju perimenopavze in v menopavzi povišano tveganje za pojav hiperplazije ter raka endometrija *(1)*. Za lajšanje perimenopavznih simptomov pogosto uporabljamo hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ). Tako se pojavlja vprašanje, kakšno tveganje predstavlja takšno zdravljenje za pojav raka endometrija. Že dolgo je znano, da uporaba monoterapije z estrogeni zvišuje tveganje za pojav raka endometrija. Za zaščito pred tem se zato pri ženskah z maternico uporablja kombinacija estrogenov in progestagenov.

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

HNZ predstavlja učinkovito zdravljenje perimenopavznih simptomov in lahko izboljša kakovost življenja pri ženskah s tovrstnimi težavami. Trenutni režimi HNZ vključujejo estrogene in progestagene v različnih oblikah. Na splošno poznamo dva načina HNZ, in sicer sekvenčnega (cikličnega) in kontinuiranega. Sekvenčno HNZ lahko ženske uporabljajo v mesečnem ali trimesečnem režimu. V mesečnem režimu ob kontinuirani uporabi estrogenov 10–14 dni na mesec dodamo še progestagensko komponento, ki omogoča odtegnitveno krvavitev. Kontinuiran način pomeni hkratno neprekinjeno prejemanje estrogenov in progestagenov. Pri tem so proliferacijski učinki estrogenov zavrti s strani progestagenov, kar vodi v atrofijo endometrija. Kadar ženske želijo redne in pričakovane odtegnitvene krvavitve, ki so podobne menstrualnim krvavitvam, se lahko odločijo za sekvenčno zdravljenje, kadar pa predpišemo zdravljenje v kontinuiranem načinu, teh krvavitev ni. Tudi pri sekvenčnem načinu morajo biti ženske pozorne na pojav morebitnih vmesnih nepravilnih krvavitev. Raziskava na sorazmerno velikem številu bolnic je pokazala, da je v primeru sekvenčnega HNZ treba progestagene dodajati vsaj v obdobju desetih dni *(2)*. Kontinuirano HNZ pa je primerno za ženske, ki so eno ali dve leti po menopavzi, saj bi sekvenčno zdravljenje vodilo do ponovnih pojavov krvavitev. Sekvenčno HNZ pa je primerno za ženske v perimenopavzi ali zgodaj v obdobju menopavze *(3)*.

Že dolgo je znano, da je pri ženskah z ohranjeno maternico ob uporabi izključno estrogenskega HNZ tveganje za raka endometrija povišano *(3–6)*. Ob tem je pomembno trajanje zdravljenja z estrogensko komponento HNZ, saj se tveganje z daljšim obdobjem zdravljenja zvišuje. Sicer tveganje upada po prenehanju uporabe estrogenov, vendar ostaja višje kot pri ženskah, ki estrogenov niso uporabljale nikoli. Ob tem vrsta estrogenov, ki jih ženske uporabljajo, nima pomembnega vpliva, je pa tveganje odvisno od odmerka estrogenov *(7)*. To vsekakor pomeni, da lahko izključno ženske brez maternice prejemajo estrogensko HNZ.

Čeprav dodatek prostagenov v HNZ zmanjša tveganje za razvoj hiperplazije endometrija in raka endometrija, ni popol-

noma jasno, kolikšen je ta učinek *(8)*. Še danes ni natančno znano, ali je tveganje enako ali manjše v primerjavi z ženskami, ki HNZ ne uporabljajo. Nekatere nedavne raziskave kažejo, da kontinuirana uporaba kombiniranega HNZ celo zmanjša tveganje za razvoj raka endometrija v primerjavi s kontrolno skupino bolnic, ki HNZ ni prejemala *(9, 10)*. Po drugi strani pa sta glede na dostopne podatke, sekvenčni režim HNZ in uporaba tibolona povezana z nekoliko višjim tveganjem za razvoj raka endometrija *(11)*.

Progestagenska komponenta je potrebna za zaščito endometrija pred razvojem endometrijske hiperplazije ali raka endometrija pri ženskah, ki imajo ohranjeno maternico. Obstajajo številne vrste progestagenov, ki jih lahko delimo glede na njihovo strukturo in bioaktivnost. Mednje prištevamo mikroniziran progesteron, vrste, ki izhajajo strukturno iz progesterona (didrogesteron, medrogeston), in sintetične progestagene. Slednji so *(12–14)*:

- pregnani (medroksiprogesteron acetat, ciproteron acetat),
- norpregnani (trimegeston, nestoron, promegeston),
- derivati testoserona (noretisteron, linesterol),
- gonani (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestoden, dienogest) in
- derivati spironolaktona (drospirenon).

Progestageni imajo glede na svojo strukturo različne učinke na tkiva. Na endometriju povzročajo diferenciacijo celic endometrija, inhibirajo proliferacijo in vplivajo na presnovo 17β-estradiola v manj potenten estron. Zaradi teh vplivov zmanjšujejo tveganje za pojav raka endometrija. Danes na splošno velja, da vrsta progestagena, ki je vključena v HNZ, ni pomemben dejavnik v zaščiti endometrija. Sicer je več raziskav preučevalo vpliv vrste progestagena na zaščito endometrija. Danes ni popolnoma jasno, ali obstajajo razlike v tveganju za razvoj raka endometrija ob uporabi mikroniziranega progesterona v primerjavi z drugimi gestageni. Podatki v literaturi so si trenutno nasprotujoči in ni enotnih priporočil glede optimalnega progestagenskega deleža v HNZ. Nekatere raziskave so pokazale višje tveganje za razvoj raka endometrija pri ženskah, ki uporabljajo mikroniziran progesteron, v primerjavi s sintetičnimi progestageni *(12–14)*. Kljub temu je število obolelih žensk nizko, raziskave pa so metodološko pomanjkljive. Posledično trenutno ni priporočil za uporabo mikroniziranega progesterona v primerjavi z drugimi progestageni *(11, 14)*.

Histološki vzorci biopsij endometrija pri ženskah, ki uporabljajo HNZ v sekvenčni obliki, v večini primerov pokažejo blage sekretorne spremembe endometrija, v približno 15 % pa lahko pokažejo proliferativni endometrij. V primeru, da ženske z maternico ne prejemajo progestagenov in uporabljajo samo estrogensko komponento, lahko v 20 % primerov v enem letu razvijejo hiperplazijo endometrija *(15)*. V primeru uporabe kontinuirane oblike HNZ pa ob odvzemu materiala v 50 % pridobimo le minimalen vzorec, ki ne omogoča histološke diagnoze, kar kaže na atrofijo endometrija. V preostalih 50 %, kjer je histološki pregled možen, v polovici primerov histologija pokaže atrofijo endometrija, v polovici primerov pa blage proliferacijske spremembe.

Na podlagi podatkov, ki so trenutno na voljo, tako lahko zaključimo, da je pri ženskah z maternico HNZ z estrogeni brez progestagenov povezana s povišanim tveganjem za hiperplazijo in raka endometrija. Uporaba kombinirane kontinuirane HNZ ne zvišuje tveganja za hiperplazijo in raka endometrija. Pri ženskah z maternico monoterapija z estrogeni ni priporočljiva. Nepravilna nožnična krvavitev je pri ženskah, ki so pričele z uporabo HNZ, pogost pojav v prvih treh mesecih. V primeru, da se pojavi nepravilna krvavitev po treh mesecih, je potreben pogovor z ginekologom in nadaljnja diagnostika.

DIAGNOSTIKA SPREMEMB ENDOMETRIJA V PERIMENOPAVZNEM OBDOBJU IN MENOPAVZI

V primeru pojava nepravilnih krvavitev je v perimenopavzi in menopavzi treba sprožiti postopek diagnostike vzroka krvavitve. Nepravilna krvavitev lahko pomeni ponavljajoče se močne menstrualne krvavitve, vmesne krvavitve ali nepravilne krvavitve med jemanjem HNZ. Metode za oceno endometrija v perimenopavznem obdobju in menopavzi so lahko invazivne in neinvazivne. Osnovni namen invazivnih metod je pridobitev vzorca za histološko preiskavo. Med te preiskave prištevamo klasično dilatacijo in kiretažo maternice, danes pa poznamo tudi metode, ki omogočajo pridobitev vzorca z vakuumsko biopsijo (npr. Pipelle kateter) ali ob vizualnem pregledu votline maternice (histeroskopija in biopsija endometrija). Neinvazivne metode za pregled endometrija so danes predvsem transvaginalni UZ (TVUZ), le izjemoma pa tudi MRI, CT in pozitronska emisijska tomografija (PET). Prednosti teh metod v primerjavi z invazivnimi metodami ocene endometrija so poleg neinvazivnosti tudi možnost ocene maternice v celoti ter organov v okolici maternice. Po drugi strani dokončna diagnoza zahteva histološko potrditev, zaradi česar moramo v diagnostičnem postopku pogosto uporabiti kombinacijo teh metod.

Pri TVUZ je ob oceni endometrija bistveno oceniti debelino in nepravilnosti v morfološki strukturi endometrija. Metaanalize so pokazale, da debelina endometrija 4 mm ali manj pomeni nizko tveganje za raka endometrija pri ženskah v menopavzi. Za ženske, ki prejemajo HNZ ali se zdravijo s tamoksifenom in imajo težave z nepravilnimi krvavitvami iz maternice, so bile predlagane višje mejne vrednosti debeline endometrija. Po drugi strani je pri ženskah pred menopavzo uporaba UZ omejena na oceno morfoloških nepravilnosti endometrija, saj obstaja značilno območje prekrivanja normalne debeline endometrija in tiste, ki lahko pomeni hiperplazijo ali rak endometrija. Raziskava na 56 ženskah, ki so bile amenoroične ali so imele nepravilne krvavitve iz maternice, je pokazala, da nobena ženska z debelino endometrija 7 mm ali manj ni imela hiperplazije endometrija *(16)*. Ob oceni same debeline endometrija je tako za oceno morebitne malignosti spremembe pomembna tudi ocena drugih lastnosti lezije. Ocenjujemo lahko prekrvavitev lezije, razvejanost žilja, motnje v integriteti endometrijske-miometrijske junkcijske cone ter pravilnost lezije. V ta namen so bili predstavljeni tudi statistični modeli, ki lahko lezijo kategorizirajo glede njenega tveganja za malignost *(17, 18)*. Kljub temu imajo danes takšni modeli omejeno napovedno vrednost.

Na podlagi dokazov, ki so trenutno na voljo, lahko zaključimo, da moramo ob pojavu nenormalne krvavitve iz maternice v perimenopavzi in po menopavzi v naslednjem koraku žensko napotiti na UZ endometrija. Primarna metoda za oceno endometrija ob nepravilni krvavitvi iz maternice je TVUZ. V primeru, da to ni možno, pa lahko ženski ponudimo tudi transrektalni ali transabdominalni UZ.

HISTOLOŠKA POTRDITEV

Histološka ocena endometrija je v perimenopavznem obdobju in menopavzi ob nepravilnih krvavitvah iz maternice pomembna predvsem zaradi dokončne diagnoze oz. izključitve raka endometrija in premalignih stanj, ki lahko vodijo do njega. Pri tem je treba določiti, ali gre za hiperplazijo endometrija z atipijo ali brez. Po drugi strani pa histološko potrjujemo tudi določene benigne spremembe, kadar se odločimo za to (npr. polip endometrija) ali pri spremljanju zdravljenja hiperplazije endometrija. V ta namen lahko uporabimo ambulantne metode odvzema vzorca endometrija, ki vključujejo katetre, ki s pomočjo ustvarjanja vakuuma na slepo odvzamejo vzorec tkiva (npr. Pipelle

kateter), histeroskopijo ali hospitalne metode, kot je dilatacija in kiretaža maternice v splošni anesteziji. Histeroskopija je smiselna v primeru dlje časa vztrajajoče nepravilne krvavitve ali žariščnih sprememb, vidnih na TVUZ. Histeroskopija zazna žariščne spremembe, ki jih lahko v do 10 % spregledamo ob slepi biopsiji endometrija *(19, 20)*. Histeroskopija je smiselna tudi takrat, kadar je izvid slepe biopsije endometrija nediagnostičen.

HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA

Dejavniki tveganja za hiperplazijo endometrija

Hiperplazija endometrija je povezana s številnimi znanimi dejavniki tveganja. Tveganje za hiperplazijo endometrija je povišano, kadar je endometrij izpostavljen višjim nivojem estrogenov ob odsotnih ali nizkih nivojih progesterona. Vezava estrogenov na receptorje v endometriju vodi do proliferacije tkiva. Znani dejavniki tveganja za razvoj hiperplazije endometrija so *(21)*:

- povišana telesna masa (visok indeks telesne mase) s povišano aktivnostjo aromataze v perifernem maščevju, ki vodi do presnove androgenov v estrogene,
- anovulacija, povezana s sindromom policističnih jajčnikov,
- tumorji, ki izločajo estrogene hormone (npr. granuloza celični tumorji), in
- jemanje zdravil, ki lahko vodi do stimulacije endometrija (npr. uporaba HNZ ali tamoksifena).

Klasifikacija hiperplazije endometrija

Za klasifikacijo hiperplazije endometrija je treba uporabiti smernice Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2014. Na podlagi teh razdelimo hiperplazijo endometrija v dve skupini glede na prisotnost jedrnih atipij v celicah, in sicer ločimo hiperplazijo brez atipij in atipično hiperplazijo *(21)*.

Klasifikacije hiperplazije endometrija so bile vzpostavljene na podlagi histološke slike in potenciala za napredovanje v rak endometrija. V preteklosti smo za diagnostiko uporabljali sistem SZO iz leta 1994, ki je hiperplazijo razvrstil glede na kompleksnost žlez v tkivu in glede na prisotnost jedrnih atipij celic. Poznali smo štiri ločene kategorije – enostavna hiperplazija, kompleksna hiperplazija, enostavna hiperplazija z atipijami in kompleksna hiperplazija z atipijami. Ta sistem je bil leta 2014 posodobljen ter sedaj ne upošteva več kompleksnosti žlez in vsebuje le dve kategoriji; hiperplazija brez atipij in atipična hiperplazija *(21)*.

Zdravljenje hiperplazije brez atipij

V literaturi sta objavljeni dve raziskavi, ki opisujeta naraven potek hiperplazije endometrija brez atipij. Raziskava, ki je ženske spremljala 20 let, je pokazala, da je tveganje za razvoj raka endometrija < 5 % *(22, 23)*. Po drugi strani je spontana regresija hiperplazije brez atipij pogosta. Raziskava, ki je spremljala ženske 24 tednov po diagnozi hiperplazije brez atipij, je pokazala regresijo pri 74 % žensk, 17 % žensk je imelo vztrajajočo hiperplazijo, 9 % žensk pa je napredovalo v atipično hiperplazijo *(24)*. Počasen potek bolezni ponuja priložnost za odstranitev morebitnih reverzibilnih dejavnikov tveganja, ki vplivajo na bolezen. Po drugi strani pa zdravljenje s progestageni vodi v višjo stopnjo regresije (89–96 %) kot samo spremljanje (74–81 %) *(22, 24)*. Kljub temu ti dokazi temeljijo le na majhnem številu bolnic.

Glede zdravljenja hiperplazije brez atipij velja naslednje *(21)*:

- Tveganje za razvoj raka endometrija ob diagnozi hiperplazije brez atipij je v obdobju 20 let < 5 %. Večina primerov spontano izzveni ob kliničnem spremljanju.
- Treba je upoštevati morebitne reverzibilne dejavnike tveganja, kot so debelost in HNZ.

- Ženskam lahko ponudimo možnost kliničnega spremljanja, še posebej ob prisotnosti morebitnih reverzibilnih dejavnikov. Ženskam svetujemo, da ima zdravljenje s progestageni višjo verjetnost regresije kot samo spremljanje.
- Za zdravljenje hiperaplazije brez atipij lahko uporabimo kontinuirane peroralne ali lokalne gestagene.
- LNG-IUS (angl. *levonorgestrel intrauterine system*) je metoda izbora, saj je v primerjavi s peroralnimi progestageni povezana z višjo stopnjo regresije bolezni in manj stranskimi učinki.
- Ženske, ki zavračajo LNG-IUS, lahko prejmejo 10–15 mg noretisteron acetata dnevno.
- Za zdravljenje hiperplazije endometrija ne uporabljamo cikličnih režimov predpisovanja progestagenov, saj je uspešnost zdravljenja nižja.
- Trajanje zdravljenja mora biti za uspešno regresijo vsaj šest mesecev.

Zdravljenje atipične hiperplazije

Tveganje za razvoj raka endometrija je ob prisotnosti atipične hiperplazije visoko. Prospektivna raziskava, opravljena na 7.947 ženskah, je pokazala, da je kumulativno tveganje za razvoj raka endometrija ob atipični hiperplaziji 8 % v štirih letih, 12,4 % v devetih letih in 27,5 % v 19 letih *(23)*. V primeru opravljene histerektomije ob diagnozi atipične hiperplazije je v ozadju prisoten rak endometrija v do 43 % primerov *(25)*. Danes vemo, da je zaradi tega odsvetovana subtotalna histerektomija ali uporaba postopka morselacije ob operaciji. Ob operativnem zdravljenju se prav tako ne priporoča rutinske limfadenektomije, saj ima morebitna prisotnost zgodnjega raka endometrija nizko tveganje za limfovaskularni razsoj *(24)*. Glede zdravljenja atipične hiperlazije velja naslednje *(21)*:

- Zdravljenje atipične hiperplazije v perimenopavzi in menopavzi je totalna histerektomija zaradi tveganja malignega obolenja v ozadju ali napredovanja v rak endometrija.
- Ženskam v perimenopavzi in menopavzi moramo ob operaciji ponuditi obojestransko adneksektomijo.
- Laparoskopski pristop naj ima prednost pred laparotomijo zaradi krajšega pooperativnega okrevanja.

ZAKLJUČEK

HNZ danes omogoča učinkovito lajšanje simptomov ženskam, ki prehajajo v menopavzo. Pri ženskah z ohranjeno maternico imamo na voljo več režimov z različnimi kombinacijami hormonov. Ob navodilu, da je treba skrbno izpeljati diagnostiko ob pojavu nenormalne krvavitve iz maternice, je uporaba HNZ za ženske varna glede vpliva na endometrij. HNZ seveda povzroča spremembe v endometriju, vendar danes ni jasnih dokazov o tem, katera kombinacija hormonov je najprimernejša. Odločitev o tem je treba sprejeti individualno po pogovoru z žensko, ki zdravljenje potrebuje. Vsekakor je ob pojavu nepravilne krvavitve iz maternice ob uporabi HNZ treba uporabiti diagnostične metode, s katerimi ugotavljamo vzrok nastanka krvavitve.

LITERATURA

1. Kumar A, Mittal S. Endometrial sampling: how? & why? Obs and Gynae Today. 2007; 12 (6): 284–87.
2. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. J Natl Cancer Inst. 1997; 89 (15): 1110–6.
3. Furness S, Roberts H, Majoribanks J, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (2): CD000402.
4. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N Engl J Med. 1975; 293 (93): 1164–7.
5. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med. 1975; 293 (23): 1167–71.
6. Beral V, Bull D, Reeves G, et al. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005; 365 (9470): 1543–51.
7. Collins JA, Schlesselman JJ. Hormone replacement therapy and endometrial cancer. In: Lobo RA, ed. Treatment of the post- menopausal woman. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 503–12.
8. Briton BA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 142: 83–9.
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013; 310 (13): 1353–68.
10. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. Natl Cancer Inst. 2015; 108 (3): djv350.
11. Sjögren LL, Mřrch LS, Lřkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. Maturitas. 2016; 91: 25–35.
12. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol. 2010; 172 (12): 1394–403
13. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. Am J Epidemiol. 2014; 180 (5): 508-17.
14. Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. Climacteric. 2012; 15 Suppl 1: 18–25.
15. Furness S, Roberts H, Majoribanks J, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (8): CD000402.
16. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 2001; 98 (2): 325–31.
17. Dueholm M, Møller C, Rydbjerg S, et al. An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 43 (5): 557–68.
18. Sladkevicius P, Opolskiene G, Valentin L. Prospective temporal validation of mathematical models to calculate risk of endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 49 (5): 649–56.
19. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol. 1982; 142 (1): 1–6.
20. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158 (3 Pt 1): 489–92.
21. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, The British Society for Gynaecological Endoscopy. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline. 2016; no. 67.
22. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of »untreated« hyperplasia in 170 patients. Cancer. 1985; 56: 403–12.
23. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J Clin Oncol. 2010; 28 (5): 788–92.
24. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al. Endometrial Hyperplasia Study Group. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. J Obstet Gynaecol Res. 1997; 23 (3): 223–30.
25. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 2006; 106 (4): 812–9.

Jovana Nikolajević Starčević[1], Mišo Šabovič[2]

Srčno-žilne bolezni v obdobju menopavze

Cardiovascular Diseases in Menopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: menopavza, srčno-žilne bolezni, ateroskleroza, koronarna bolezen, možganska kap, periferna arterijska bolezen

Srčno-žilne bolezni so vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti žensk v razvitem svetu. Vzrok povečane srčno-žilne ogroženosti žensk v obdobju menopavze ni le pomanjkanje estrogena in njegovih neposrednih zaščitnih učinkov na arterijsko steno, temveč tudi vpliv pogostejših in izrazitejših drugih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Raziskave kažejo, da so dejavniki tveganja pri ženskah v menopavzi pogosto neprepoznani in nezdravljeni in da ženske niso dovolj poučene o srčno-žilnih dejavnikih tveganja. Modeli za oceno srčno-žilne ogroženosti, ki jih uporabljamo danes, nekoliko podcenjujejo ogroženost žensk, ki so zaradi tega manj agresivno zdravljene. Klinične izraženosti srčno-žilnih bolezni se pri moških in ženskah razlikujejo. Ženske so pogosteje asimptomatske ali imajo nespecifične simptome, kar podaljša čas do postavitve diagnoze in začetka ustreznega zdravljenja. V primerjavi z moškimi so ženske manj pogosto kirurško zdravljene, imajo večjo prevalenco funkcionalnih posledic in slabšo kakovost življenja po srčno-žilnih dogodkih. Zato je potrebno ozaveščanje žensk o menopavzi, o učinkih na dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in o pomenu njihovega odkrivanja in zdravljenja. Če želimo zmanjšati breme srčno-žilnih bolezni pri ženskah v menopavzi, moramo aktivno iskati dejavnike tveganja in jih ustrezno zdraviti ter izboljšati obstoječe modele za oceno srčno-žilne ogroženosti žensk, predvsem pa vplivati na zdrav življenjski slog.

ABSTRACT

KEY WORDS: menopause, cardiovascular disease, atherosclerosis, coronary disease, stroke, peripheral arterial disease

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in women in developed world. Menopause increases cardiovascular risk due to both lack of estrogen and its protective effects and more pronounced cardiovascular risk factors. Risk factors are commonly unrecognized and untreated, and women are not properly informed about their importance. Current models for risk estimation underestimate the risk in women, which leads to their under treatment. Furthermore, the clinical presentation of cardiovascular diseases in women are commonly atypical, which results in the delay in diag-

[1] Dr. Jovana Nikolajević Starčević, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

[2] Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miso.sabovic@kclj.si

nostic procedure and treatment. In comparison to males, the women with cardiovascular diseases are less frequently surgically treated, suffer more functional disability and lower quality of life. Overall, women should be informed properly about menopause and its association with cardiovascular disease. The burden of cardiovascular diseases in menopausal women could be reduced by actively managing risk factors, improving life-style and by improving models for cardiovascular risk identification in women.

UVOD

Srčno-žilne (SŽ) bolezni so vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti žensk v razvitem svetu. Ocenjujejo, da 55 % žensk umre zaradi SŽ bolezni (24 % zaradi koronarne bolezni (KB), 18 % zaradi kapi in 15 % zaradi SŽ bolezni drugih arterijskih povirij) *(1)*. SŽ ogroženost žensk v rodnem obdobju je manjša v primerjavi z moškimi enake starosti in začne strmo naraščati pri starosti 50 let, kar pri večini žensk sovpada z nastopom menopavze *(2, 3)*. Zato so začeli domnevati, da so hormonske spremembe v menopavzi, v prvi vrsti pomanjkanje estrogena, vzrok povečane SŽ ogroženosti žensk v tem obdobju.

Ateroskleroza je bolezen z več dejavniki, zato ne smemo pozabiti, da svoj delež k pojavu in napredovanju bolezni prispevajo tudi drugi dejavniki tveganja za SŽ bolezni, ki so v času nastopa menopavze že prisotni pri številnih ženskah, v nadaljnjem poteku menopavze pa se praviloma še poslabšajo. Hormonske spremembe v obdobju menopavze vplivajo tudi na SŽ dejavnike tveganja, ki postanejo bolj aterogeni, s čimer se dodatno poveča SŽ ogroženost. Glede na epidemiološke podatke so SŽ dejavniki tveganja pri ženskah pogosto neprepoznani in nezdravljeni oz. so manj dosledno in agresivno zdravljeni kot pri moških. Posledično je tudi med ženskami, ki so zdravljene, manj tistih, ki dosegajo terapevtske cilje.

V tem prispevku se bomo osredotočili na vzroke povečane SŽ ogroženosti žensk v obdobju menopavze, vpliv hormonskih sprememb v obdobju menopavze na dejavnike tveganja za SŽ bolezni in posledično na SŽ ogroženost.

POMANJKANJE ESTROGENA KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Danes poznamo številne ugodne učinke estrogena na arterijsko steno. Estrogen vpliva na različne patofiziološke mehanizme, ki sodelujejo v aterosklerotičnem procesu: poškodbo endotelija, vnetje, oksidativni stres, nastanek aterogenih delcev, aktivacijo trombocitov in levkocitov kot tudi aktivacijo metaloproteaz v aterosklerotičnih lehah. Tako je najverjetneje pomanjkanje estrogena eden izmed vodilnih, če ne prav vodilni vzrok povečane SŽ ogroženosti v menopavzi. Izostanek zaščitnih učinkov estrogena ni le posledica zmanjšane sinteze estrogena, temveč tudi zmanjšanja števila estrogenskih receptorjev na endotelijskih in gladkomišičnih celicah s staranjem *(4)*. Poleg tega se v menopavzi zmanjša sinteza spolne hormone vezavnega globulina (angl. *sex hormone-binding globulin*, SHBG), beljakovine, na katero so vezani androgeni v plazmi. Posledično se biorazpoložljivost androgenov poveča *(5)*. Dokazano je, da sta koncentracija SHBG in raven prostih androgenov v plazmi povezana z večjo SŽ ogroženostjo pri ženskah v obdobju menopavze *(6)*.

Endotelijska disfunkcija je najzgodnejša faza aterosklerotičnega procesa. Na živalskih modelih so dokazali, da estrogen preprečuje endotelijsko disfunkcijo, saj spodbuja z dušikovim oksidom (NO) posredovano vazodilatacijo *(7, 8)*. Estrogen pove-

čuje razpoložljivost NO preko povečanega izražanja gena za NO-sintazo, povečanja aktivnosti NO-sintaze in zaviranja razgradnje NO s strani superoksidnih anionov *(7)*. Poleg tega estrogen deluje antioksidativno in protivnetno preko spodbujanja dejavnosti encima superoksid dismutaze, zaviranja sinteze vodikovega peroksida v mitohondrijih in superoksidnih anionov *(9, 10)*. Prav tako zavira oksidacijo lipoproteinskih delcev nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL), s katero LDL delci postanejo bolj aterogeni *(11)*.

Estrogen zavira sintezo številnih provnetnih citokinov, v prvi vrsti dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor* α, TNFα), vendar tudi prostaglandin I_2 (PGI2) in interlevkin 8 (IL-8) s čimer deluje protivnetno *(12)*. Poleg tega zavira tudi sintezo snovi, ki pospešijo adhezijo in aktivacijo trombocitov in levkocitov (znotrajcelične adhezijske molekule 1 (angl. *intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1), žilne celične adhezijske molekule 1 (angl. *vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), mastocitne proteaze-1 (angl. *mast cell protease-1*, MCP-1), PGI2, E-selektina, endotelina-1 in dejavnika aktivacije trombocitov) *(13–15)*.

Raziskave kažejo, da so učinki estrogena na žilno steno odvisni od stopnje aterosklerotičnih sprememb na arterijah. Estrogen zavira patofiziološke mehanizme, ki sodelujejo v zgodnjih fazah aterosklerotičnega procesa (endotelijska disfunkcija, oksidativni stres, vnetje, adhezija in aktivacija levkocitov in trombocitov), zato lahko njegove pozitivne učinke pričakujemo predvsem na arterijah, kjer so prisotne začetne aterosklerotične spremembe. Pri napredovalih aterosklerotičnih spremembah žilne stene estrogen nima večjih zaščitnih učinkov oz. lahko deluje tudi škodljivo. To je najverjetneje posledica dejstva, da je pri že razviti aterosklerozi zmanjšano število estrogenskih receptorjev na endotelijskih celicah, kot tudi dejstva, da je zaradi endotelijske disfunkcije motena od NO odvisna vazodilatacija *(16)*. Estrogen povečuje izražanje matriksnih metaloproteinaz v aterosklerotičnih lehah, kar lahko vodi v destabilizacijo teh ter posledično do razpok lehe in nastanka akutnih SŽ dogodkov *(17–19)*. To lahko pojasni pomembno klinično opažanje zmanjšanja tveganja za KB, periferno arterijsko bolezen in manjšo SŽ umrljivost pri ženskah, ki so začele z uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) pred 60. letom starosti oz. v prvih desetih letih po nastopu menopavze. Pri starejših ženskah in tistih, ki so s HNZ začele po več kot desetih letih od nastopa menopavze in ki verjetno že imajo razvito aterosklerotično bolezen, HNZ ne zniža SŽ ogroženosti, celo nekoliko poveča tveganje za nenadne SŽ dogodke v prvem letu po začetku zdravljenja *(20–22)*.

MENOPAVZA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Obdobje menopavze je povezano s pojavom novih in s spremembami obstoječih dejavnikov tveganja za SŽ bolezni, torej arterijske hipertenzije (AH), odpornosti na inzulin, sladkorne bolezni (SB), debelosti in dislipidemije *(23–25)*. Vsi našteti dejavniki tveganja so povezani med sabo in predstavljajo komponente t. i. metaboličnega sindroma, ki močno poveča tveganje za KB in od tri do štirikrat poveča tveganje za SŽ smrt *(26, 27)*.

AH je eden najpogostejših SŽ dejavnikov tveganja v obdobju menopavze. Glede na dostopne podatke iz raziskave WHI (Women's Health Initiative) je AH prisotna pri 30–50 % žensk, mlajših od 60 let *(28)*. Pred nastopom menopavze imajo ženske v povprečju nižji krvni tlak kot enako stari moški, nato se pri ženskah po nastopu menopavze prevalenca AH več kot podvoji *(29)*. Vzroki za to so številni: pomanjkanje estrogena aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kar povzroči zadrževanje vode in

natrijevih ionov v telesu *(30, 31)*. Pomanjkanje estrogena poveča sintezo endotelina, ki deluje vazokonstriktorno *(30)*. Pri številnih ženskah pride do porasta telesne mase, poveča se tudi aktivnost simpatičnega živčevja *(31)*. S staranjem se poveča tudi togost arterij *(32)*. Dokazali so, da je pojav hipertenzivnih bolezni v nosečnosti (preeklampsije, eklampsije ali sindroma HELLP) pomemben dejavnik tveganja za pojav AH kasneje v življenju *(33)*. AH je pomemben dejavnik tveganja za SŽ bolezni. Porast sistoličnega krvnega tlaka za 20 mmHg ali diastoličnega krvnega tlaka za 10 mmHg podvoji tveganje za SŽ smrt *(34)*. Kljub temu več kot polovica žensk z AH, posebej starejših, nima ustreznega antihipertenzivnega zdravljenja oz. kljub zdravljenju ne dosega terapevtskih ciljev *(35)*.

Prevalenca debelosti, torej žensk z indeksom telesne mase (ITM) večjim kot 30, se v obdobju menopavze nekajkrat poveča. Vzroki za debelost v obdobju menopavze so različni. Poleg hormonskih na povečanje telesne mase vplivajo tudi genetski vzroki, starost, način prehranjevanja, zmanjšanje fizične dejavnosti idr. *(36)*. Pri ženskah v obdobju menopavze je trebušna debelost petkrat pogostejša v primerjavi z ženskami v rodnem obdobju *(37)*. Vzrok za to je pomanjkanje estrogena in posledična relativna hiperandrogenemija, ki povzroča prerazporeditev telesnega maščevja in prehod iz ginoidnega vzorca v androidni, za katerega je značilno odlaganje trebušnega maščevja. Estrogen deluje na energetsko presnovo tudi osrednje, z zaviranjem apetita *(5)*. Trebušna debelost dokazano poveča tveganje za pojav odpornosti na inzulin in SB ter posledično SŽ ogroženost *(2, 3)*. Glede na rezultate raziskave EUROASPIRE sta debelost in trebušna debelost (obseg pasu več kot 88 cm pri ženskah in več kot 102 cm pri moških) prisotni pri 70 % žensk s KB *(38)*.

Odpornost na inzulin in SB sta poleg AH najpomembnejša dejavnika tveganja za SŽ bolezni pri ženskah, saj od tri- do sedemkrat poveča tveganje za SŽ bolezni v obdobju menopavze *(39)*. Hiperinzulinemija, prisotna pri inzulinski neobčutljivosti, povzroča zadrževanje natrija in vode v telesu in posledično vpliva na pojav AH *(40)*. Sočasna prisotnost AH in SB nekajkrat poveča tveganje za SŽ smrt pri obeh spolih, vendar je učinek izrazitejši pri ženskah: relativno tveganje je 4,57, 95-odstotni interval zaupanja (IZ) je 3,06–6,82 pri ženskah, pri moških pa je relativno tveganje 2,32, 95-odstotni IZ je 1,83–2,94 *(40)*.

V obdobju menopavze pride tudi do sprememb koncentracij serumskih maščob. Ženske v menopavzi imajo višji celotni holesterol, LDL in apolipoprotein B ter nižji nivo lipoproteinskih delcev z visoko gostoto (angl. *high-density lipoprotein*, HDL) v primerjavi z ženskami pred menopavzo *(41, 42)*. Poleg zvišane koncentracije LDL so ugotovili povečan delež majhnih, gostih LDL, ki so bolj aterogeni *(43)*. Dokazali so tudi zmanjšanje števila receptorjev za LDL na površini hepatocitov *(44)*.

Poleg tradicionalnih poznamo še druge, za ženske specifične SŽ dejavnike tveganja. Na SŽ ogroženost vpliva starost ženske ob nastopu menopavze: ženske, pri katerih menopavza nastopi zgodaj (pred 40. letom starosti) so bolj ogrožene *(45)*. Tudi ženske z izrazitejšimi ali dalj časa trajajočimi vazomotornimi simptomi v menopavzi imajo večjo SŽ ogroženost *(46)*. To je najverjetneje posledica dejstva, da imajo te ženske višji krvni tlak in serumsko raven celokupnega holesterola, večji ITM in so bolj izpostavljene oksidativnemu stresu *(47–49)*.

Treba je poudariti, da ocene SŽ ogroženosti, ki jih uporabljamo danes, temeljijo na prisotnosti in izrazitosti tradicionalnih dejavnikov tveganja. Uporaba teh modelov pri ženskah nekoliko podcenjuje SŽ ogroženost. Pri ženskah obstajajo specifični dejavniki tveganja, ki jih moramo upoštevati pri natančnejši oceni SŽ ogroženosti. V eni izmed raziskav so dokazali, da je 84 % asimptomatskih žensk, brez SB in s pomembni-

mi kalcinacijami koronarnih arterij po Framinghamski lestvici razvrščenih v skupino nizko ogroženih. Če so pri oceni poleg tradicionalnih dejavnikov tveganja upoštevali še nivo C-reaktivne beljakovine in družinsko anamnezo zgodnjega infarkta srčne mišice, je pri 40 % žensk iz skupine z zmernim tveganjem prišlo do spremembe ocene ogroženosti *(50)*.

KORONARNA BOLEZEN IN MENOPAVZA

KB je vodilni vzrok smrti pri ženskah *(1)*. Prevalenca KB je pri ženskah pred nastopom menopavze manjša kot pri moških, nato se po nastopu menopavze poveča približno trikrat in se pri starosti 60 let izenači med spoloma *(2)*.

Klinična izraženost KB se razlikuje med spoloma. Pri moških se KB največkrat kaže kot bolečina v prsih med naporom, medtem ko je značilna bolečina v prsih pri ženskah manj pogosta. Po drugi strani pa ženske večkrat navajajo nespecifične simptome: slabost, bruhanje, težko dihanje ali splošno oslabelost *(51)*. Ženske z bolečino v prsih imajo v primerjavi z moškimi do petkrat pogosteje spremembe brez zapore koronarnih arterij *(52, 53)*. Vzrok pojava bolečine v prsih je pogosto žilni spazem ali mikrovaskularna okvara, ki je pri ženskah v menopavzi pogostejša kot pri moških *(54, 55)*. Več kot polovica žensk s kronično stabilno KB je simptomatska med počitkom ali spanjem kot tudi v obdobjih psihičnega stresa *(56)*. To ima za posledico večje funkcionalne omejitve pri vsakdanjih dejavnostih, slabšo kakovost življenja, slabše splošno počutje in večje število bolnišničnih zdravljenj *(56–58)*.

Ženske z akutnim koronarnim sindromom (AKS) so pogosteje asimptomatske kot moški (37 % proti 27 %) in imajo več pridruženih bolezni, zaradi česar je čas do postavitve diagnoze in ustreznega ukrepanja daljši *(51)*. Ženske z obstruktivno KB imajo dvakrat višjo umrljivost od tistih z neobstruktivno KB *(59)*. Poleg tega pri ženskah z obstruktivno KB opisujejo več zapletov po revaskularizacijskih posegih in več ponovnih infarktov *(60)*. Ob tem je odstotek žensk z infarktom srčne mišice z dvigom spojnice ST (angl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI), z angiografsko ugotovljeno KB večji kot pri moških (10–25 % proti 6–10 %) *(61, 62)*. Zaskrbljujoč je podatek, da umrljivost brez zapore zaradi SŽ bolezni pri moških v zadnjih letih upada, medtem ko prevalenca SŽ dogodkov in umrljivost v prvem letu po infarktu srčne mišice pri ženskah narašča *(63, 64)*. Vzrok za to je verjetno večja starost, več pridruženih bolezni, kot tudi daljše časovno obdobje do postavitve diagnoze in začetka zdravljenja pri ženskah *(62, 65)*. Glede na podatke nekaterih raziskav imajo ženske z infarktom srčne mišice brez dviga spojnice ST (angl. *non ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI) pogosteje slabo optimizirano zdravljenje z zdravili. Ženske z NSTEMI AKS imajo po odpustu iz bolnišnice redkeje predpisano acetilsalicilno kislino ali zaviralce receptorjev IIb/IIIa, prav tako redkeje uporabljajo zaviralce receptorjev β, statine in zaviralce angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) *(59, 65)*.

Pri iskanju vzrokov za manj optimalno diagnostiko in zdravljenje s posledično slabšo kakovostjo življenja in večjo SŽ umrljivostjo žensk s KB je treba poudariti, da je v veliki večini raziskav vključenih več moških kot žensk *(66)*. Moramo se zavedati, da so podatki, ki jih imamo na voljo, pridobljeni na večinoma moški populaciji, zato ni nujno, da so uporabni tudi pri ženskah. Prav tako so trenutne smernice in predpisani postopki za diagnostiko in zdravljenje bolj prilagojeni moškim. V cilju optimalne obravnave in zmanjšanja SŽ umrljivosti je treba upoštevati posebnosti kliničnih izraženosti, zdravljenja in napovedi SŽ bolezni pri ženskah.

MOŽGANSKA KAP IN MENOPAVZA

Ishemična možganska kap (MK) je redek dogodek med ženskami v rodni dobi. Prevalenca MK narašča s starostjo in se po nastopu menopavze podvoji *(3)*. Ženske, pri katerih menopavza nastopi zgodaj (pred 42. letom starosti), so dvakrat bolj ogrožene za MK *(67)*.

Po nastopu menopavze ugotavljajo tudi napredovanje predkliničnih oblik ateroskleroze vratnih arterij (povečanje debeline intime-medije (DIM) in večjo pojavnost aterosklerotičnih leh) *(68, 69)*. Številne raziskave so potrdile, da je DIM neodvisen dejavnik tveganja za KB *(70)*. Klinične izraženosti MK se prav tako razlikujejo med spoloma, saj so glavobol, afazija, inkontinenca in koma pogostejši pri ženskah, medtem ko so pri moških pogostejše dizartrija, parestezije in ataksija *(71, 72)*. Težje oblike MK, z več kot sedmimi točkami po lestvici NIHSS (The National Institute of Health Stroke Scale), so pogostejše pri ženskah *(73)*. Tromboliza se za zdravljenje akutne MK enako pogosto uporablja pri moških in ženskah, medtem ko je karotidna endarterektomija manj pogosta pri ženskah. Poleg tega imajo ženske po MK v primerjavi z moškimi pogosteje ustrezno antihipertenzivno zdravljenje in manj pogosto ustrezno hipolipemično zdravljenje *(74)*.

MK je pri ženskah povezana z večjo stopnjo funkcionalne okvare, manj uspešno funkcionalno rehabilitacijo in slabšo kakovostjo življenja v primerjavi z moškimi, medtem ko je smrtnost zaradi MK enaka pri moških in ženskah *(71, 75)*.

PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN IN MENOPAVZA

Prevalenca periferne arterijske bolezni (PAB), definirane kot znižanje gleženjskega indeksa (GI) pod 0,90, je med ženskami v rodni dobi enaka kot pri moških in znaša manj kot 5 %, vendar po nastopu menopavze strmo narašča in je pri ženskah starejših od 60 let doseže vrednost več kot 15 % *(76, 77)*. Ženske s PAB so v primerjavi z moškimi pogosteje asimptomatske, zato točne prevalence PAB pri ženskah ne poznamo *(78, 79)*. Znižan GI je kazalec splošne SŽ ogroženosti žensk, saj imajo ženske z znižanim GI 40 % večje tveganje za miokardni infarkt, 20 % večje tveganje za MK in so dvakrat bolj ogrožene za smrt, povezano s SŽ obolenji *(80, 81)*.

Klinične izraženosti PAB so pri ženskah bolj raznovrstne in več je neznačilnih predstavitev bolezni, ki se zaradi tega pripisujejo patologiji drugih organov ali organskih sistemov *(82, 83)*. Ženske so slabo obveščene o PAB, manj sodelujejo v programih zgodnjega odkrivanja PAB. Večina raziskav PAB vključuje manj žensk kot moških *(77)*. Dejavniki tveganja za KB in PAB so enaki, je pa prepoznavanje dejavnikov tveganja učinkovitejše in zdravljenje agresivnejše pri ženskah s KB *(84)*.

Posledično je prevalenca napredovalih oblik PAB in kritične ishemije okončin pri ženskah večja kot pri moških *(79, 85)*. Pogosto je kritična ishemija prisotna že ob postavitvi diagnoze PAB *(85)*. Ženske, pri katerih se opravljajo perkutani revaskularizacijski posegi, so starejše in imajo bolj napredovale oblike bolezni, pogostejši so zapleti po posegu in večji je odstotek amputacij v primerjavi z moškimi *(86)*. Kirurški revaskularizacijski posegi so pri moških s kritično ishemijo pogostejši kot pri ženskah *(87)*. V primeru kirurške revaskularizacije je odstotek prehodnih graftov po desetih letih enak pri moških in ženskah *(88)*.

ZAKLJUČEK

SŽ ogroženost žensk začne strmo naraščati v obdobju menopavze. Vzrok na molekularnem nivoju je zmanjšana sinteza estrogena in zmanjšanje števila estrogenskih receptorjev, na kliničnem nivoju pa izrazito povečanje dejavnikov tveganja za SŽ bolezni.

Raziskave kažejo, da ženske niso dovolj obveščene o SŽ dejavnikih tveganja in ne

dajejo dovolj velikega pomena zdravemu načinu življenja v obdobju menopavze. Po drugi strani pa so SŽ dejavniki tveganja pri ženskah pogosto neprepoznani, nezdravljeni ali ne dovolj dosledno zdravljeni. Modeli za oceno SŽ ogroženosti, ki jih uporabljamo danes, nekoliko podcenjujejo ogroženost žensk, ki so tudi zaradi tega manj agresivno zdravljene. Klinična izraženost SŽ bolezni se razlikuje pri moških in ženskah. Ženske so pogosteje asimptomatske ali imajo nespecifične simptome, kar podaljša čas do postavitve diagnoze in začetka ustreznega zdravljenja. Ženske so v primerjavi z moškimi manj pogosto kirurško zdravljene, imajo večjo prevalenco funkcionalnih posledic in slabšo kakovost življenja po SŽ dogodkih.

Da bi preprečevali SŽ bolezni, moramo ozaveščati ženske o dejavnikih tveganja za in njihovih spremembah v obdobju po menopavzi, opozarjati pa tudi na pomen njihovega zgodnjega odkrivanja in ustreznega zdravljenja. Če želimo zmanjšati breme SŽ bolezni po menopavzi, moramo izboljšati obstoječe modele za oceno SŽ ogroženosti žensk, aktivno iskati dejavnike tveganja in jih ustrezno zdraviti ter predvsem vplivati na zdrav življenjski slog pri ženskah v menopavzi.

LITERATURA

1. Peterson S, Peto V, Rayner M, et al. European cardiovascular disease statistics. 2nd ed. London: British Heart Foundation; 2005.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010; 121 (7): 948–54.
3. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. Stroke. 2009; 40 (4): 1032–7.
4. Gavin KM, Seals DR, Silver AE, et al. Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (9): 3513–20.
5. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, LeszczyDska D, et al. Obesity in menopause - our negligence or an unfortunate inevitability? Prz Menopauzalny. 2017; 16 (2): 61–5.
6. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. Circulation. 2003; 108 (14): 1688–93.
7. Rubanyi GM, Johns A, Kauser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. Vascul Pharmacol. 2002; 38 (2): 89–98.
8. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. Pharmacol Rev. 2008; 60 (2): 210–41.
9. Mazière C, Auclair M, Ronveaux MF, et al. Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low density lipoprotein. Atherosclerosis. 1991; 89 (2–3): 175–82.
10. Stirone C, Duckles SP, Krause DN, et al. Estrogen increases mitochondrial efficiency and reduces oxidative stress in cerebral blood vessels. Mol Pharmacol. 2005; 68 (4): 959–65.
11. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science.\2005; 308 (5728): 1583–7.
12. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocr Rev. 2002; 23 (1): 90–119.
13. Störk S, van der Schouw YT, Grobbee DE, et al. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. Trends Endocrinol Metab. 2004; 15 (2): 66–72.
14. Sumino H, Nakamura T, Ichikawa S, et al. Serum level of vascular endothelial growth factor is decreased by hormone replacement therapy in postmenopausal women without hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2000; 148 (1): 189–95.
15. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, et al. Effects of continuous combined hormone replacement therapy on inflammation in hypertensive and/or overweightt postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002; 22, 1459–64.
16. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, , et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. Cardiovasc Res. 1999; 43 (4): 985–91.
17. Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011; 20 (2): 133–8.
18. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science. 2005; 308 (5728): 1583–7.
19. Holm P, Andersen HL, Andersen MR, et al. The direct antiatherogenic effect of estrogen is present, absent, or reversed, depending on the state of the arterial endothelium. A time course study in cholesterol-clamped rabbits. Circulation. 999; 100 (16): 1727–33.
20. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3): CD002229.
21. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2006; 21 (4): 363–6.
22. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med. 2004; 19 (7): 791–804.
23. Grodstein F, Stampfer MJ. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. Maturitas. 1998; 30: 19–26.
24. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (3): 321–33.

25. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis. 1993; 98 (1): 83–90.
26. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes. 2003; 52 (5): 1210–4.
27. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002; 288 (21): 2709–16.
28. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000; 36 (5): 780–9.
29. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. J Hum Hypertens. 1989; 3 (6): 427–33.
30. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension. 2004; 43 (5): 918–23.
31. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. Neth Heart J. 2009; 17 (2): 68–72.
32. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. Circ J. 2010; 74 (11): 2257–62.
33. Garovic VD, August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. Curr Hypertens Rep. 2013; 15 (2): 114–21.
34. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360 (9349): 1903–13.
35. Oparil S. Women and hypertension: what did we learn from the Women's Health Initiative? Cardiol Rev. 2006; 14 (6): 267–75.
36. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19 (2): 109–50.
37. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, et al. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. Menopause. 2006; 13 (2): 280–5.
38. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, et al. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. Diabetologia. 2004; 47 (7): 1257–65.
39. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, et al. Menopause and cardiovascular risk. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002; 32 (5–6): 325–8.
40. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, et al. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. Climacteric. 2007; 10 Suppl 1: 19–24.
41. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? J Am Coll Cardiol. 2009; 54 (25): 2366–73.
42. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne Bet al. Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. Int J Epidemiol. 1990; 19 (1): 42–8.
43. Carr MC, Kim KH, Zambon A, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. J Investig Med. 2000; 48 (4): 245–50.
44. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. Adv Exp Med Biol. 2017; 1043: 227–56.
45. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006; 13 (2): 265–79.
46. Szmuilowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. Menopause. 2011; 18 (6): 603–10.
47. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? Climacteric. 2017; 20 (4): 306–12.
48. Franco OH, Muka T, Colpani V, et al. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2015; 81 (3): 353–61.
49. van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, oestrogens, nd heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. Eur Heart J. 2005; 26 (14): 1358–61.
50. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. Atherosclerosis. 2006; 184 (1): 201–6.

51. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. Arch Intern Med. 2007; 167 (22): 2405–13.
52. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, et al. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. BMJ. 1994; 308 (6933): 883–6.
53. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). Am J Cardiol. 2001; 87 (8): 937–41.
54. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. Am Heart J. 2001; 141 (5): 735–41.
55. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med. 1996; 334 (20): 1311–5.
56. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG,. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. Am J Cardiol. 1994; 74 (3): 226–31.
57. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. Eur Heart J. 2003; 24 (16): 1506–14.
58. Phillips Bute B, Mathew J, Blumenthal JA, et al. Female gender is associated with impaired quality of life 1 year after coronary artery bypass surgery. Psychosom Med. 2003; 65 (6): 944–51.
59. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 2008; 117 (14): 1787–801.
60. Koek HL, de Bruin A, Gast F, et al. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. Am J Cardiol. 2006; 98 (8): 993–9.
61. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with »normal« coronary arteries: a changing philosophy. JAMA. 2005; 293 (4): 477–84.
62. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1997; 30 (1): 141–8.
63. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet. 1999; 353 (9164): 1547–57.
64. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, et al. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. Eur Heart J. 2006; 27 (11): 1282–8.
65. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol. 2005; 45 (6): 832–7.
66. Brewer LC, Svatikova A, Mulvagh SL. The challenges of prevention, diagnosis and treatment of ischemic heart disease in women. Cardiovasc Drugs Ther. 2015; 29 (4): 355–68.
67. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, et al. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. Stroke. 2009; 40 (4): 1044–9.
68. Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, et al. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. Stroke. 1998; 29 (6): 1116–21.
69. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, et al. Carotid intima-media thickness in pre- and postmenopausal women with suspected coronary artery disease. Heart Vessels. 2008; 23 (5): 295–300.
70. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007; 115 (4): 459–67.
71. Kapral MK, Fang J, Hill MD, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. Stroke. 2005; 36 (4): 809–14.
72. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. Stroke. 2003; 34 (5): 1114–9.
73. Gall SL, Donnan G, Dewey HM, et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. Neurology. 2010; 74 (12): 975–81.

74. Kapral MK, Degani N, Hall R, et al. Gender differences in stroke care and outcomes in Ontario. Womens Health Issues. 2011; 21 (2): 171–6.

75. Gargano JW, Reeves MJ, Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. Sex differences in stroke recovery and stroke-specific quality of life: results from a statewide stroke registry. Stroke. 2007; 38 (9): 2541–8.

76. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population >=40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. Diabetes Care. 2004; 27 (7): 1591–7.

77. Vavra AK, Kibbe MR. Women and peripheral arterial disease. Womens Health (Lond). 2009; 5 (6): 669–83.

78. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18 (2): 185–92.

79. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg. 2007; 45 (6): 1185–91.

80. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19 (3): 538–45.

81. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, et al. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study. Stroke. 2001; 32 (8): 1721–4.

82. Bush RL, Kallen MA, Liles DR, et al. Knowledge and awareness of peripheral vascular disease are poor among women at risk for cardiovascular disease. J Surg Res. 2008; 145 (2): 313–9.

83. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease is associated with more adverse lower extremity characteristics than intermittent claudication. Circulation. 2008; 117 (19): 2484–91.

84. Teodorescu VJ, Vavra AK, Kibbe MR. Peripheral arterial disease in women. J Vasc Surg. 2013; 57 4 Suppl: 18S–26S.

85. Brevetti G, Bucur R, Balbarini A, et al. Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008; 9 (4): 382–8.

86. Vouyouka AG, Egorova NN, Salloum A, et al. Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. J Vasc Surg. 2010; 52 (5): 1196–202.

87. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012; 125 (11): 1449–72.

88. Roddy SP, Darling RC 3rd, Maharaj D, et al. Gender-related differences in outcome: an analysis of 5880 infrainguinal arterial reconstructions. J Vasc Surg. 2003; 37 (2): 399–402.

Mišo Šabovič[1], Jovana Nikolajević Starčević[2]

Hormonsko nadomestno zdravljenje in srčno-žilne bolezni

Hormonal Replacement Therapy and Cardiovascular Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: menopavza, hormonsko nadomestno zdravljenje, srčno-žilne bolezni, miokardni infarkt, možganska kap, periferna arterijska bolezen, venski trombembolizmi

Srčno-žilne bolezni so vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti žensk v razvitem svetu. Danes vemo, da se tveganje za srčno-žilne bolezni poveča v obdobju menopavze, kar je posledica pomanjkanja estrogena in posledično njegovih zaščitnih učinkov. Hormonsko nadomestno zdravljenje je najučinkovitejši način odpravljanja vazomotornih simptomov v menopavzi in ugodno vpliva na številne dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja pri ženskah, pri katerih je menopavza nastopila pred manj kot desetimi leti, ki so mlajše od 60 let in nimajo znanih srčno-žilnih bolezni, zmanjša tveganje za koronarno bolezen, periferno arterijsko bolezen in srčno-žilno umrljivost, vendar nekoliko poveča tveganje za možgansko kap in venske trombembolizme. Uvedba hormonskega nadomestnega zdravljenja se ne priporoča ženskam, starejšim od 60 let, pri katerih je menopavza nastopila pred več kot desetimi leti. Ni dokazov, da bi hormonsko nadomestno zdravljenje zmanjšalo pojavnost srčno-žilnih dogodkov pri bolnicah po prebolelem miokardnem infarktu ali ishemični možganski kapi, zato je ne priporočamo v okviru sekundarne srčno-žilne preventive. Odločitev o uvedbi hormonskega nadomestnega zdravljenja mora biti individualna in upoštevati starost, čas od nastopa menopavze, dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, pridružene bolezni, pa tudi želje same ženske.

ABSTRACT

KEY WORDS: menopause, hormone replacement therapy, cardiovascular disease, myocardial infarction, peripheral arterial disease, venous thromboembolism

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality of women in developed parts of the world. The risk for cardiovascular disease increases in the period of menopause due to the lack of estrogen and its protective effects. Hormone replacement therapy is an effective treatment for menopause-related symptoms. In addition, it has beneficial effects on several cardiovascular risk factors. Hormone replacement therapy

[1] Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miso.sabovic@kclj.si

[2] Dr. Jovana Nikolajević Starčević, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

significantly reduces cardiovascular morbidity and mortality if started in women under the age of 60, in which menopause occurred less than ten years ago and who do not suffer from manifest cardiovascular diseases; however, it slightly increases the risk of stroke and venous thromboembolism. Treatment is not recommended in women older than 60 and/or ten years after menopause occurrence. There is no firm data to support treatment for secondary prevention after myocardial infarction and strokes. The decision for treatment should be individual and discussed with each woman, considering her age, time since the menopause occurrence, risk factors and comorbidity.

UVOD

Srčno-žilne (SŽ) bolezni so vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti žensk v razvitem svetu. Patofiziološka podlaga za SŽ bolezni je najpogosteje aterosklerotični proces, ki lahko prizadene koronarne, možganske in periferne arterije (vratne, visceralne ali arterije okončin).

Že dolgo je znano, da je ogroženost žensk za razvoj SŽ bolezni v rodni dobi manjša v primerjavi z moškimi enake starosti, medtem ko se ogroženost spolov po nastopu menopavze izenači ali celo poveča pri ženskah. Vzrok za to je pomanjkanje estrogena v menopavzi, vendar ne smemo pozabiti, da so v obdobju menopavze pri številnih ženskah prisotni dejavniki tveganja za SŽ bolezni. Prevalenca arterijske hipertenzije (AH) in hiperlipidemije je večja pri ženskah po menopavzi v primerjavi z ženskami pred njo. Ženske v menopavzi imajo višjo raven celotnega holesterola, holesterola v lipoproteinu majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL) in nižji nivo holesterola v lipoproteinu velike gostote (angl. *high-density lipoprotein cholesterol*, HDL) v primerjavi z ženskami pred menopavzo *(1)*. Poleg tega se pri ženskah v menopavzi povečajo telesna masa, obseg pasu in delež trebušnega maščevja. Posledično se povečata odpornost na inzulin in tveganje za pojav sladkorne bolezni (SB) *(2, 3)*.

Estrogen ima številne pozitivne učinke na stene arterij. Pozitivno vpliva na endotelijsko funkcijo, žilni tonus in srčno funkcijo, saj zavira vnetje, izločanje proaterogenih citokinov, denimo dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor* α, TNF α) in vazokonstriktornih snovi (endotelin in angiotenzin II) ter spodbuja izločanje vazodilatatornih snovi (dušikov oksid in prostaciklin). Prav tako spodbuja izločanje prostaglandina I_2 (PGI_2), ki zmanjša oksidativni stres in aktivacijo trombocitov *(4, 5)*. Pomanjkanje estrogena ter zmanjšanje števila estrogenskih receptorjev na endotelijskih in gladkomišičnih celicah s staranjem ima za posledico izostanek zaščitnih učinkov na srce in žilje *(6)*.

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je najučinkovitejši način odpravljanja vazomotornih simptomov, ki se pojavljajo v obdobju menopavze. Zaradi številnih znanih ugodnih učinkov estrogena na dejavnike tveganja za SŽ bolezni se je zanimanje strokovne javnosti usmerilo v možnost preprečevanja pojava in napredovanja SŽ bolezni oz. njihovih akutnih zapletov pri uporabnicah HNZ. V tem prispevku se bomo osredotočili na povezanost HNZ v menopavzi z dejavniki tveganja za pojav in napredovanje aterosklerotičnih sprememb žilne stene, tako s posameznimi kliničnimi oblikami aterosklerotične bolezni kot tudi z venskimi trombembolizmi (VTE).

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Približno 70 % žensk se v menopavzi sooča z vazomotornimi simptomi, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja *(7)*. HNZ je

najučinkovitejši način zmanjševanja ali odpravljanja zmernih/hudih vazomotornih simptomov. Dokazali so tudi ugodne učinke HNZ na preprečevanje osteoporoze in vulvo-vaginalne atrofije (*8*). Poleg tega so v številnih raziskavah analizirali vpliv HNZ (monoterapija z estrogenom ali kombinirano zdravljenje) na dejavnike tveganja za SŽ bolezni.

Rezultati kažejo, da kombinirano HNZ ni povezano s povečanjem telesne teže v obdobju menopavze (*9, 10*). Prav tako obstajajo dokazi, da je HNZ povezano z manjšo prevalenco trebušne debelosti, povečanim izločanjem inzulina in zmanjšano inzulinsko odpornostjo s posledično manjšim tveganjem za pojav SB tipa 2 (*8, 11, 12*). Raziskave kažejo, da je uporaba HNZ povezana z manj aterogenim lipidnim profilom, vendar je učinek odvisen od načina prejemanja zdravila. Kombinirano peroralno HNZ zniža raven LDL za 12,7 % in zviša raven HDL za 7,3 % ter trigliceridov za 6,9 % v primerjavi s placebom (*13–15*). Po drugi strani transdermalno HNZ manj učinkovito zniža raven LDL ter manj zviša raven HDL in trigliceridov (*16*). Prav tako obstajajo dokazi, da uporaba HNZ zniža nivo lipoproteina(a) (Lpa) in zavira oksidacijo LDL (*14*).

Peroralni estrogeni vplivajo tudi na sintezo provnetnih citokinov, TNF α in interlevkina-6 (IL-6) v jetrih, s tem pa lahko vplivajo ne le na napredovanje aterosklerotičnih sprememb žilne stene, temveč tudi na stabilnost aterosklerotičnih leh in posledično tveganje za SŽ zaplete (*17*). Obstajajo dokazi, da HNZ vpliva tudi na koagulacijo in fibrinolizo. Učinek je odvisen od odmerka, saj v nizkih odmerkih HNZ stimulira fibrinolizo, medtem ko v višjih odmerkih stimulira prokoagulacijsko aktivnost (*18*).

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN KORONARNA BOLEZEN

Številne raziskave so analizirale vpliv HNZ na koronarno bolezen, koronarne dogodke in umrljivost zaradi SŽ bolezni. Raziskava WHI (Women's Health Initiative), randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava, v katero so vključili 16.608 žensk brez znanih SŽ bolezni, vendar s številnimi dejavniki tveganja za SŽ bolezni, je pokazala, da uporaba kombiniranega HNZ ne zmanjša tveganja za miokardni infarkt ali srčno smrt (razmerje ogroženosti 1,18; 95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,95–1,45). V prvem letu po začetku zdravljenja uporaba HNZ celo nekoliko poveča tveganje za SŽ dogodke (razmerje ogroženosti 1,80; 95-odstotni IZ 1,08–2,99), nato se tveganje postopno znižuje (*19*). Učinek so opazili v vseh starostnih skupinah žensk, vključenih v raziskavo.

Raziskava DOPS (The Danish Osteoporosis Prevention Study) je vključila 2.016 žensk, starih povprečno 50 let, pri katerih je od nastopa menopavze minilo manj kot eno leto. Preiskovanke so prejemale noretisteron ali kombinacijo 17 β-estradiola in noretisterona. V raziskavi so pokazali, da uporaba HNZ zmanjša tveganje za miokardni infarkt, srčno popuščanje ali srčno smrt (razmerje ogroženosti 0,48; 95-odstotni IZ 0,26–0,87; p-vrednost = 0,015). Učinek je bil prisoten tudi 16 let po uvedbi zdravljenja. Presenetljivo velika razlika v rezultatih dveh raziskav je verjetno posledica tega, da so v raziskavo WHI vključili starejše ženske s številnimi SŽ dejavniki tveganja in ženske, pri katerih je od nastopa menopavze do vključitve v raziskavo minilo več let, pa tudi tega, da so uporabljali kombinacije različnih estradiolov in progestagenov (*20*).

Metaanalize, vključno z najnovejšo raziskavo Cochrane, so potrdile, da uporaba HNZ v prvih desetih letih od nastopa menopavze zmanjša umrljivost zaradi SŽ bolezni (razmerje ogroženosti 0,52; 95-odstotni IZ 0,29–0,96) kot tudi celotno umrljivost (razmerje obetov 0,70; 95-odstotni IZ 0,52–0,95). Pri ženskah več kot deset let po nastopu menopavze uporaba HNZ ni imela vpliva na tveganje za koronarno bolezen (relativno tveganje 1,07; 95-odstotni IZ

0,96–1,20) ali umrljivost (relativno tveganje 1,06; 95-odstotni IZ 0,95–1,18) *(21–23)*.

Tveganje za koronarno bolezen se ob jemanju HNZ poveča pri ženskah z metabolnim sindromom (razmerje obetov 1,72; 95 % IZ 1,2–2,47) *(24)*. Randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) je pokazala, da pri ženskah z že znano koronarno boleznijo uporaba HNZ ne zmanjša tveganja za SŽ dogodke ali srčno smrt *(25)*. Po drugi strani pa ni dokazov, da nadaljevanje HNZ po miokardnem infarktu poveča tveganje za ponovni infarkt ali srčno smrt *(26)*. Prav tako zaenkrat ni trdnih dokazov, da farmacevtska oblika HNZ kakorkoli vpliva na tveganje za koronarno bolezen *(27)*.

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN MOŽGANSKA KAP

Raziskave nakazujejo, da uporaba HNZ lahko nekoliko poveča tveganje za ishemično možgansko kap (MK). V raziskavi WHI, ki je bila sicer deležna številnih metodoloških kritik, so pokazali, da uporaba kombiniranega HNZ poveča tveganje za ishemično MK (razmerje ogroženosti 1,44; 95-odstotni IZ 1,09–1,90), medtem ko nekoliko zmanjša tveganje za hemoragično MK *(8, 28)*. Povečano tveganje so opažali v vseh starostnih skupinah, neodvisno od prisotnosti drugih dejavnikov tveganja za SŽ bolezni (SB, AH, kajenja) in neodvisno od uporabe statinov ali acetilsalicilne kisline *(28)*.

Rezultati raziskav in metaanaliz so skladni in potrjujejo, da HNZ pri ženskah poveča tveganje za ishemično MK za približno 30 % v primerjavi z ženskami brez HNZ *(21, 29–32)*. Poleg tega poveča tudi tveganje za usodno MK oz. funkcionalne posledice po MK, medtem ko na tveganje za hemoragično MK ali tranzitorno ishemično atako ne vpliva *(30)*.

Tveganje za ishemično MK je pri HNZ povečano neodvisno od tega, ali so prejemale monoterapijo ali kombinirano HNZ *(31)*. Izbira progestogena v kombiniranem HNZ lahko vpliva na tveganje za MK *(33)*. Za razliko od peroralnega HNZ, uporaba transdermalnih oblik HNZ ni povezana z večjim tveganjem za MK *(31, 33)*. Poleg tega tveganje za MK narašča s povečevanjem odmerka hormonov *(31, 33, 34)*.

Zanimivo je, da čas od nastopa menopavze do uvedbe HNZ ne vpliva na tveganje za MK. Tveganje je povečano tudi pri ženskah, mlajših od 60 let, in tistih, kjer je od nastopa menopavze do uvedbe HNZ minilo manj kot deset let *(21, 35)*.

Glede na rezultate raziskave WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial), randomizirane, s placebom kontrolirane raziskave, v katero so vključili 664 žensk po preboleli ishemični MK ali tranzitorni ishemični ataki, uporaba HNZ z estradiolom ne zmanjša tveganja za ponovno MK (relativno tveganje 1,1; 95-odstotni IZ 0,8–1,4). Uporaba HNZ pri ženskah, ki so že prebolele MK, je povezana z večjim tveganjem za usodno kap (relativno tveganje 2,9; 95-odstotni IZ 0,9–9,0) oz. večjim tveganjem za nevrološki in funkcionalni deficit po neusodni MK *(36)*.

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN

Število raziskav o povezanosti HNZ in periferne arterijske bolezni (PAB) je omejeno. V raziskavi Rotterdam so dokazali 52-odstotno zmanjšanje tveganja za PAB (definirano kot znižanje gleženjskega indeksa < 0,90) po najmanj enoletni uporabi HNZ (razmerje obetov 0,48; 95-odstotni IZ 0,24–0,85) *(37)*. Druga velika epidemiološka raziskava, v katero je bilo vključenih 433.178 uporabnic HNZ, je prav tako potrdila zmanjšano tveganje za pojav PAB pri uporabi HNZ (razmerje obetov 0,8; 95-odstotni IZ 0,78–0,82) *(38)*.

Raziskava WHI, randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava, ni potrdila zmanjšanja tveganja za PAB pri uporabni-

cah HNZ. Podobno kot pri koronarni bolezni so opažali nekoliko višjo prevalenco akutnih dogodkov v prvem letu po uvedbi kombiniranega HNZ *(39)*.

Uporaba HNZ je povezana z zmanjšanjem tveganja za PAB tudi pri ženskah s prisotnimi drugimi SŽ dejavniki tveganja: starostjo več kot 70 let, AH, SB, debelostjo *(38)*. Pri ženskah z že znano koronarno boleznijo uporaba HNZ ne zmanjša tveganja za akutno poslabšanje PAB *(40)*.

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN VENSKA TROMBEMBOLIJA

Venski trombembolizmi (VTE) so najpogostejši neželeni učinki HNZ. Rezultati epidemioloških, randomiziranih kliničnih raziskav in metaanaliz potrjujejo, da je uporaba HNZ povezana z večjim tveganjem za VTE *(21, 23, 25, 41–43)*. Randomizirani, s placebom kontrolirani raziskavi sta potrdili dva- do trikrat večje tveganje za VTE pri uporabnicah HNZ v primerjavi s placebom *(25, 43)*. Tveganje je povečano tudi pri ženskah, ki so s HNZ začele manj kot deset let po nastopu menopavze (relativno tveganje 1,74; 95-odstotni IZ 1,11–2,73), in je nekoliko večje v prvih dveh letih po uvedbi *(11, 21)*. Tako kot v splošni populaciji, tudi pri uporabnicah HNZ tveganje za VTE narašča s staranjem in je povezano z debelostjo in trombofilijo (prirojeno ali pridobljeno prisotnostjo dejavnikov, ki pomembno povečajo nagnjenost k trombozam) *(8)*. Rezultati dostopnih raziskav kažejo, da na tveganje za VTE pri uporabnicah HNZ vpliva tako vrsta uporabljenih hormonov kot tudi farmacevtska oblika HNZ *(41, 42, 44)*.

Peroralno HNZ, bodisi monoterapija z estrogenom ali kombinirana terapija, poveča tveganje za idiopatsko VTE. Transdermalne oblike HNZ ne povečujejo tveganja za VTE *(23, 41, 42)*. Peroralno HNZ zato odsvetujemo ženskam, ki so že utrpele VTE. Peroralne oblike HNZ v večji meri od transdermalnih stimulirajo sintezo protrombotičnih dejavnikov in zavirajo sintezo provnetnih snovi v jetrih, kar je najverjetnejši vzrok povečanega tveganja za VTE pri uporabnicah peroralnih oblik HNZ *(12)*.

Metaanaliza je pokazala, da uporaba kombiniranega HNZ podvoji tveganje za VTE v primerjavi z monoterapijo z estrogenom *(29, 45)*. Prav tako obstajajo dokazi, da vrsta progestogena, ki se nahaja v kombiniranih pripravkih, lahko vpliva na tveganje za VTE. Glede na ugotovitve raziskave WHI je uporaba medroksiprogesteron acetata v peroralni obliki povezana z večjim tveganjem za VTE v primerjavi z drugimi oblikami progestogenov *(15, 45)*.

Prisotnost dednih trombofilij pri peroralnem HNZ (estrogen s progestagenom ali brez njega) dodatno poveča tveganje za VTE. Uporaba transdermalnega estrogena pri ženskah z znano mutacijo v genu za faktor V Leiden ali mutacijo v genu za protrombin (G20210A) ne poveča tveganja za VTE *(46)*.

PRIPOROČILA

Smernice evropskih in ameriških združenj za menopavzo priporočajo individualen pristop k uvedbi HNZ. Odločitev o uvedbi HNZ mora temeljiti tako na upoštevanju izrazitosti vazomotornih simptomov in drugih težav, povezanih z nastopom menopavze, kot tudi upoštevanju potreb in želja posamezne ženske *(11)*. Pred odločitvijo o uvedbi HNZ se je potrebno vprašati, kolikšna je ogroženost posamezne ženske za razvoj SŽ bolezni, preučiti prisotnost drugih dejavnikov tveganja za SŽ bolezni ter oceniti ogroženost za razvoj SŽ bolezni z uporabo točkovnika SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). V primeru zmerne ali visoke ogroženosti za razvoj SŽ bolezni so potrebni ustrezni terapevtski ukrepi: opustitev kajenja, vzdrževanje optimalne telesne mase, telesna dejavnost, zdrava prehrana, nadzorovanje krvnega tlaka, nivoja serumskih maščob in glikemije.

Pri odločitvi o uvedbi HNZ je potrebno upoštevati dejstvo, da ima HNZ zaščitni učinek na SŽ bolezni le, če se z nadomestno terapijo začne pri mlajših ženskah oz. zgodaj po nastopu menopavze *(47)*. Korist od HNZ pri preprečevanju SŽ dogodkov pri ženskah, ki jim je bilo HNZ uvedeno po 60. letu starosti ali več kot deset let po nastopu menopavze, je minimalna ali je tveganje za SŽ dogodke celo povečano. Iz tega razloga se uvedba HNZ odsvetuje ženskam, starejšim od 60 let, z namenom primarne ali sekundarne preventive SŽ dogodkov *(11)*.

Glede na dostopne podatke številnih raziskav lahko HNZ varno uvedemo pri ženskah, mlajših od 60 let, pri katerih je menopavza nastopila pred manj kot desetimi leti, ki imajo ugoden lipidni profil (LDL < 3,37 mmol/l ali razmerje LDL/HDL < 2,5), nimajo presnovnega sindroma ali mutacije v genu za faktor V Leiden *(15, 48)*. Pri ženskah, mlajših od 60 let, ki imajo že znano aterosklerotično bolezen (koronarno bolezen, karotidno ali cerebrovaskularno arterijsko bolezen in PAB), se uvedba HNZ z namenom sekundarne preventive SŽ bolezni ne priporoča.

Peroralno HNZ odsvetujemo ženskam, ki imajo povečano tveganje za VTE, in ženskam, ki so že utrpele VTE *(15)*. Transdermalne oblike HNZ priporočamo ženskam s SB, AH, starejšim ženskam in tistim z drugimi dejavniki tveganja za SŽ bolezni *(49)*.

ZAKLJUČEK

HNZ je najučinkovitejši način odpravljanja vazomotornih simptomov, ki se pojavljajo v obdobju menopavze. Ima številne ugodne vplive na SŽ dejavnike tveganja in lahko zmanjša tveganje za koronarno bolezen, PAB in SŽ umrljivost. Po drugi strani uporaba HNZ poveča tveganje za MK in VTE. Zato je pomembno, da je nadomestno zdravljenje predpisano pravočasno, dobro izbranim uporabnicam, v pravilnem odmerku in farmacevtski obliki in upoštevajoč ogroženost za razvoj SŽ bolezni ter pridružene bolezni posamezne ženske. Poleg uvedbe HNZ je potrebno ustrezno kontrolirati druge prisotne dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Uporaba HNZ z namenom sekundarne preventive SŽ bolezni se ne priporoča.

LITERATURA

1. Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C, et al. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. Atherosclerosis. 1999; 142 (2): 415–23.
2. De Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. Climacteric. 2012; 15 (3): 263–6.
3. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the study of women's health across the nation. Am J Epidemiol. 2004; 160 (9): 912–22.
4. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science. 2005; 308 (5728): 1583–7.
5. Li S, Gupte AA. The role of estrogen in cardiac metabolism and diastolic function. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2017; 13 (1): 4–8.
6. Gavin KM, Seals DR, Silver AE, et al. Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (9): 3513–20.
7. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2012; 19 (3): 257–71.
8. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. Diabetologia. 2004; 47 (7): 1175–87.
9. Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. Am J Clin Nutr. 2005; 82 (3): 651–6.
10. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19 (2): 109–50.
11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013; 310 (13): 1353–68.
12. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab. 2006; 8 (5): 538–54.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (3): 321–33.
14. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. Climacteric. 2016; 19 (4): 329–36.
15. Cobin RH, Goodman NF. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on menopause – 2017 update. Endocr Pract. 2017; 23 (7): 869–80.
16. Baksu B, Davas I, Agar E, et al. Do different delivery systems of estrogen therapy influence serum lipids differently in surgically menopausal women? J Obstet Gynaecol Res. 2007; 33 (3): 346–52.
17. Cushman M. Effects of hormone replacement therapy and estrogen receptor modulators on markers of inflammation and coagulation. Am J Cardiol. 2002; 90 (1A): 7F–10F.
18. Koh KK. Effects of hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. Int J Hematol. 2002; 76 Suppl 2: 44–6.
19. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291 (14): 1701–12.
20. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012; 345: e6409.
21. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3): CD002229.
22. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2006; 21 (4): 363–6.
23. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med. 2004; 19 (7): 791–804.
24. Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. Menopause. 2013; 20 (3): 254–60.

25. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998; 280 (7): 605–13.
26. Bretler DM, Hansen PR, Sørensen R, et al. Discontinuation of hormone replacement therapy after myocardial infarction and short term risk of adverse cardiovascular events: nationwide cohort study. BMJ. 2012; 344: e1802.
27. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. Menopause. 2014; 21 (3): 260–6.
28. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA. 2003; 289 (20): 2673–84.
29. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. Eur Heart J. 2008; 29 (16): 2031–41.
30. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. BMJ. 2005; 330 (7487): 342.
31. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ. 2010; 340: c2519.
32. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, et al. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2006; 113 (1): 5–14.
33. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. Stroke. 2016; 47 (7): 1734–41.
34. Arana A, Varas C, González-Pérez A, et al. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. Menopause. 2006; 13 (5): 730–6.
35. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007; 297 (13): 1465–77.
36. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med. 2001; 345 (17): 1243–9.
37. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, et al. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. Arch Intern Med. 2000; 160 (16): 2498–502.
38. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, et al. Hormone replacement therapy is associated with a decreased prevalence of peripheral arterial disease in postmenopausal women. Ann Vasc Surg. 2012; 26 (3): 411–8.
39. Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women's Health Initiative. Circulation. 2004; 109 (5): 620–6.
40. Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. Circulation. 2000; 102 (18): 2228–32.
41. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30 (2): 340–5.
42. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. J Thromb Haemost. 2010; 8 (5): 979–86.
43. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (3): 321–33.
44. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation. 2007; 115 (7): 840–5.
45. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336 (7655): 1227–31.
46. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation. 2005; 112 (22): 3495–500.
47. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. Climacteric. 2012; 15 (3): 217–28.
48. Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. Clin Chem. 2014; 60 (1): 68–77.
49. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. Climacteric. 2013; 16 Suppl 1: 44–53.

Ksenija Geršak[1]

Hormonsko nadomestno zdravljenje v pomenopavzi in tveganje za raka

Menopausal Hormone Therapy and Cancer Risk

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pomenopavza, progesteron, progestogeni, tveganje za raka dojk

Hormonsko nadomestno zdravljenje v pomenopavzi vpliva na ogroženost za pojav raka dojk. Tveganje je manj kot 1,0 na 1.000 žensk na leto uporabe in je podobno ali nižje od tveganja, ki ga sestavljajo sedeči način življenja, debelost in uživanje alkohola. Odvisno je predvsem od vrste progestogena, ki ga vsebuje hormonsko nadomestno zdravljenje, in je najmanjše pri kombiniranem zdravljenju s progesteronom ali didrogesteronom. Hormonsko nadomestno zdravljenje samo z estrogenom ne prispeva k ogroženosti za nastanek raka dojk in tveganje verjetno celo zmanjša.

ABSTRACT

KEY WORDS: menopause, progesterone, progestins, breast cancer risk

Menopausal hormone therapy affects breast cancer risk. The risk is less than 1.0 per 1,000 women per year of use and is similar to or lower than the increased risk associated with common factors such as sedentary lifestyle, obesity, and alcohol consumption. Estrogen and progesterone or dydrogesterone use may be associated with lower breast cancer risk compared to other synthetic progestins. Menopausal hormone therapy with estrogen alone indicates no increase but rather a reduction of breast cancer risk.

[1] Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; ksenija.gersak@mf.uni-lj.si

UVOD

Razcvet uporabe hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) je v 70. letih prejšnjega stoletja prinesla knjiga dr. Roberta Wilsona »Feminine Forever«, ki je večino pomenopavznih žensk prepričala, da je menopavza bolezen, ki jo povzroči pomanjkanje estrogenov *(1)*.

Navdušenje nad estrogeni in njihovo uporabo se je kmalu po letu 1975 drastično zmanjšalo, saj so bili objavljeni prvi podatki o zvečanem tveganju za nastanek raka maternične sluznice pri uporabnicah konjugiranih estrogenov *(2)*.

V 80. letih je uvedba kombiniranega HNZ z dodajanjem gestagenov, ki nevtralizirajo skoraj vse neželene učinke estrogenov na maternico, ponovno dvignila število uporabnic celo na večji obseg, kot ga je zdravljenje doseglo v rekordnem letu 1975 *(3)*.

Vendar je tudi drugemu valu navdušenja sledilo obdobje dvoma zaradi zaključkov predčasno prekinjene raziskave WHI (Women´s Health Initiative) v letu 2002. Preliminarno objavljeni rezultati so pokazali pomemben porast srčno-žilnih zapletov in večjo pojavnost invazivnega raka dojk pri ženskah, ki so prejemale kombinirano HNZ *(4, 5)*. Podobne zaključke o zvečanem tveganju za raka dojk so leto kasneje objavili tudi avtorji raziskave MWS (The Million Women Study). Zagovarjali so stališče, da se je tveganje povečalo ne glede na način uporabe HNZ in se je sorazmerno večalo s časom uporabe *(6)*.

Strokovno mnenje o varnosti, indikacijah in kontraindikacijah za HNZ se spreminja. Nanjo vplivajo nove populacijske raziskave, pregledne analize in podatki laboratorijskih poskusov. V članku se bomo omejili predvsem na HNZ kot dejavnik tveganja, ki prispeva k večji ogroženosti uporabnic za nastanek raka dojk.

RAK DOJK IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpogostejša vrsta raka pri ženskah v Sloveniji je rak dojk, ki je v letu 2015 obsegal petino vseh novih primerov raka. Groba incidenčna stopnja za obdobje 2011–2015 je 122,53 na 100.000 žensk *(7)*.

Breme bolezni pri starejših od 70 let v zadnjih desetih letih ne narašča, najhitreje pa se veča število zbolelih v skupini mlajših od 50 let. V tej starosti ženske sicer redkeje zbolijo za rakom dojk, vendar se število novo zbolelih vsako leto poveča za 2,2 % *(7)*.

Dejavniki tveganja za nastanek raka dojk so številni. Na vseživljenjsko ogroženost dokazano vplivajo: starost, višina in debelost, večja gostota dojk, reproduktivni in hormonski dejavniki, določene benigne bolezni dojk in družinska obremenjenost.

Med znane reproduktivne in hormonske dejavnike tveganja uvrščamo zgodnjo menarho (pred 11. letom starosti), pozno

Tabela 1. Relativno tveganje za raka dojk glede na prisotnost znanih dejavnikov tveganja *(8)*. RR – relativno tveganje (angl. *relative risk*), BRCA1 – beljakovina raka dojke 1 (angl. *breast cancer protein 1*), CHEK2 – (angl. *checkpoint kinase 2*), HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje.

RR < 2	RR 2–4	RR > 4
zgodnja menarha in pozna menopavza	sorodnik/-ca z rakom dojk v prvem kolenu	mutacija gena BRCA1, BRCA2
nerodnost	mutacija gena CHEK2	atipična duktalna hiperplazija
kombinirana hormonska kontracepcija in HNZ	starost pri prvem porodu > 35 let	lobularni karcinom *in situ*
pomenopavzna debelost, alkohol	proliferativna bolezen dojk brez posebnosti	izpostavljenost ionizirajočemu sevanju pred 30. letom starosti

menopavzo (po 50. letu starosti), nerodnost, starost pri prvem porodu več kot 35 let, majhno število otrok, opustitev dojenja, dolgotrajno prejemanje kombinirane hormonske kontracepcije in HNZ. Večina hormonskih dejavnikov tveganja ima relativno tveganje za raka dojk ≤ 2 (tabela 1) *(8)*.

GESTAGENI IN RAK DOJK

Že obe odmevni randomizirani raziskavi WHI in MWS sta opozorili na dejstvo, da je bila pojavnost raka dojk v skupini žensk, ki so uporabljale kombinirano HNZ, večja kot v skupini žensk, ki so prejemale samo estrogene.

Avtorji MWS so izračunali, da je bilo tveganje za nastanek raka dojk pri uporabnicah kombiniranega HNZ dvakrat večje kot v kontrolni skupini in le za faktor 1,3 večje pri uporabnicah, ki so prejemale samo estrogene *(6)*. Rezultati WHI pa so nakazali možnost, da monoterapija z estrogeni ne kaže povečanega tveganja, ampak celo zmanjšuje tveganje za raka dojk pri uporabnicah, ki so med samim potekom raziskave vsaj v 80 % sledile predpisanemu protokolu jemanja. Rezultate je potrdil tudi upravni odbor organizacije The Women's Health Initiative leta 2004 *(4, 5)*.

Leta 2008 so Fournier in sodelavci objavili rezultate francoske raziskave E3N-EPIC (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), ki je zajela več kot 80.000 pomenopavznih žensk v opazovanem obdobju osmih let *(9)*. Med prvimi so ugotovili, da je tveganje za nastanek raka dojk pri kombiniranem HNZ različno glede na vrsto progestogena, ki ga zdravilo vsebuje. Kombinirano HNZ, ki je vsebovalo medroksiprogesteron acetat ali noretisteron, je bilo značilno povezano s povečanjem tveganja za raka dojk, medtem ko pri kombiniranem HNZ s progesteronom ali didrogesteronom tega povečanja niso opazili (tabela 2). Tudi novejše opazovalne raziskave in metaanalize potrjujejo, da je kombinirano HNZ s progesteronom povezano z manjšim tveganjem za raka dojk kot HNZ z ostalimi progestogeni *(10)*.

V naslednjem letu je finska skupina objavila rezultate raziskave Finnish National Research and Development Centre for Welfare and Health. Zajela je skoraj 250.000 žensk, ki so uporabljale HNZ vsaj šest mesecev, kadarkoli v obdobju 1994–2005. V raziskavi so uporabili starostno prilagojeno incidenčno razmerje, ki je pokazalo, da tveganje ni bilo povišano za vse vrste raka dojk v prvih treh letih uporabe HNZ. Povečalo pa se je na 1,31 (95-odstotni interval zaupanja (IZ) 1,20–1,42) z uporabo HNZ od tri do pet let in na 2,07 (95-odstotni IZ 1,84–2,30) z uporabo deset let ali več.

Izpostavljenost progestogenu med sekvencijskim kombiniranim HNZ pet let ali

Tabela 2. Relativno tveganje za raka dojk pri kombiniranem hormonskem nadomestnem zdravljenju glede na vrsto progestogena v francoski raziskavi E3N-EPIC (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) *(9)*. IZ – interval zaupanja, RR – relativno tveganje (angl. *relative risk*).

Progestogen v kombinaciji z estrogenom	RR pri peroralni uporabi estrogena (95-odstotni IZ)	RR pri transdermalni uporabi estrogena (95-odstotni IZ)
Progesteron	–	1,00 (0,83–1,22)
Didrogesteron	0,77 (0,36–1,62)	1,18 (0,95–1,48)
Noretisteron acetat	2,11 (1,56–2,86)	–
Medroksiprogesteron acetat	1,48 (1,02–2,16)	–
Nomegestrol acetat	1,10 (0,55–2,21)	1,60 (1,28–2,01)

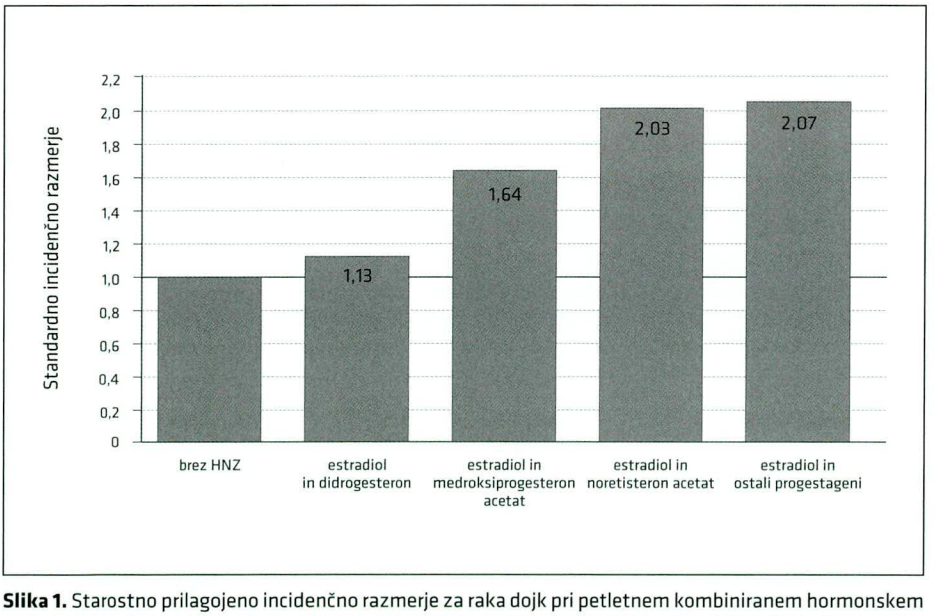
več, je spremljala nižja stopnja tveganja (1,78; 95-odstotni IZ 1,64–1,90) kot izpostavljenost neprekinjenemu kombiniranemu HNZ (2,44; 95-odstotni IZ 2,17–2,72).

Pri uporabi HNZ z noretisteron acetatom (NET) je bilo starostno prilagojeno incidenčno razmerje po petih letih uporabe 2,03 (95-odstotni IZ 1,88–2,18) oz. večje kot pri uporabi medroksiprogesteron acetata (MPA) (1,64; 95-odstotni IZ 1,49–1,79) (slika 1) *(11)*.

Klinične podatke lahko razložijo raziskave normalnih in rakavih celic *in vitro*. Dokazano je, da imajo progestogeni različno sposobnost sprožitve delitve ali zaviranja rasti benignih in malignih epitelijskih celic dojk. Delovanje je dodatno odvisno tudi od sočasnega učinka stromalnih rastnih dejavnikov in estradiola. Tako so eksperimentalni podatki pomembno vodilo k izbiri ustreznejšega in varnejšega progestagena za HNZ.

MPA poveča mitotično aktivnost normalnih epitelijskih celic dojk v prisotnosti rastnih dejavnikov. Tako lahko pri dolgotrajni uporabi nad pet let poveča verjetnost napak v podvajanju DNK. Rezultati WHI so pokazali, da ženske, ki pred začetkom raziskave niso uporabljale HNZ, tudi ob zaključku opazovanja niso imele povečanega tveganja za nastanek raka dojk. Medtem so osebe s predhodno uporabo hormonov do pet let in skupno uporabo od pet do deset let imele večje tveganje *(5)*. Zato je verjetni mehanizem povečanega tveganja za raka dojk pri dolgotrajni uporabi MPA povečana mitotična aktivnost normalnih epitelijskih celic *(12)*.

Če progestogene primerjamo med seboj, NET deluje na in vitro rast in delitev celic že pri nizkih koncentracijah, medtem ko MPA in drospirenon povečata rast in delitve le pri višjih koncentracijah. Razlike obstajajo tudi v sposobnosti vezave na znotrajcelične progesteronske receptorje A/B, ki lahko razložijo, zakaj kombinirana HNZ z NET povzroči povečano tveganje za razvoj raka dojk v primerjavi z MPA (12).



Slika 1. Starostno prilagojeno incidenčno razmerje za raka dojk pri petletnem kombiniranem hormonskem nadomestnem zdravljenju glede na vrsto progestogena v finski kohortni raziskavi *(11)*. HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje.

TRAJANJE HORMONSKEGA NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA IN PRIPOROČILA

V literaturi najdemo nasprotujoče si zaključke kohortnih raziskav, ki obravnavajo vpliv trajanja HNZ na razvoj raka dojk. Večinoma prevaduje mnenje, da pri ženskah, ki so uporabljale HNZ do štiri leta, ni bilo pomembnih razlik v tveganju. Pokazalo pa se je, da se tveganje za nastanek raka dojk povečuje po obdobju uporabe HNZ pet let in več (tabela 3) *(13)*.

Novejša priporočila in stališča temljijo na randomiziranih kliničnih raziskavah in prospektivnih kohortnih raziskavah. Njihova skupna splošna ugotovitev je, da kombinirano HNZ s progestogeni zveča tveganje za raka dojk, vendar je tveganje majhno in ga je treba smiselno upoštevati. Vsako povečanje tveganja je povezano s trajanjem zdravljenja in se po prekinitvi HNZ zmanjša *(13–16)*.

ZAKLJUČEK

Zavedati se moramo, da je osnovno tveganje za raka dojk pri ženskah v pomenopavzi odvisno predvsem od prisotnosti osnovnih dejavnikov tveganja *(17)*. Zato je pomembno, da pred odločitvijo za uvedbo HNZ pretehtamo koristi in tveganja, ki jih prinaša zdravljenje menopavznih simptomov.

Tveganje za raka dojk, ki ga lahko pripišemo HNZ, je manj kot 1,0 na 1.000 žensk na leto uporabe in je podobno ali nižje od tveganja, ki ga sestavljajo sedeči način življenja, debelost in uživanje alkohola. HNZ samo z estrogenom ne prispeva k ogroženosti za nastanek raka dojk in tveganje verjetno celo zmanjša *(18)*.

Tabela 3. Razlika ogroženosti za nastanek raka dojk na 1.000 žensk v pomenopavzi, v obdobju 7,5 let v Združenem kraljestvu, kjer je splošna populacijska ogroženost po 7,5 letih 22,48 na 1.000 oz. 2,2 % in je primerljiva s slovensko ogroženostjo po desetih letih 2,2 % *(13, 14)*. HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje.

	Splošna populacijska ogroženost v Združenem kraljestvu 22,48 na 1.000 žensk v pomenopavzi			
	Nekdanje uporabnice HNZ	**Trenutne uporabnice HNZ**	**Trajanje HNZ < 5 let**	**Trajanje HNZ 5–10 let**
HNZ samo z estrogeni	0	4–6	4	5
Kombinirano HNZ s progesteronom	–3	5–17	12	21
Kombinirano HNZ z drugimi progestogeni	0	9–18	11	23

LITERATURA

1. Wilson RA. Feminine forever. London: W. H. Allen; 1966.
2. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med. 1975; 293 (23): 1167–70.
3. U.S. Department of health and human services. Facts about menopausal hormone therapy [internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; c2005 [citirano 2019 Jan 2]. Dosegljivo na: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/pht_facts.pdf
4. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study: the Women's Health Initiative study group. Control Clin Trials. 1998; 19 (1): 61–109.
5. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (3): 321–33.
6. Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362 (9382): 419–27.
7. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2018.
8. Morrow M, Burstein HH, Harris JR. Malignant Tumors of the breast. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer principles & practice of oncology. 10th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health; 2015. p. 1117–56.
9. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008; 107 (1): 103–11.
10. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2016; 5 (1): 121.
11. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. Obstet Gynecol. 2009; 113 (1): 65–73.
12. Mueck AO, Seeger H, Neubauer H. Progestogens and breast cancer risk – in vitro investigations with human benign and malignant epithelial breast cells. In: Done S, ed. Breast cancer – recent advances in biology, imaging and therapeutics. Rijeka: InTech Europe; 2011. p. 1–16.
13. National institute for health and care excellence, National collaborating centre for women and children's health. Menopause: full guideline, version 1.5. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
14. Manson J, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. The Women's Health Initiative hormone therapy trials: update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. JAMA. 2013; 310 (13): 1353–68.
15. RANZCOG. Management of the menopause [internet]. Melbourne: Royal Australian and New Zealand college of obstetricians and gynaecologists; c2014 [citirano 2019 Jan 2]. Dosegljivo na: https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's $%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Management-of-the-Menopause-(C-Gyn-9)-Review-November-2014.pdf?ext=.pdf
16. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (7 Suppl 1): 1–66.
17. Cancer Research UK. IBIS software (Tyrer-Cuzick model) [internet]. London: Cancer Research UK; c2018 [citirano 2019 Jan 2]. Dosegljivo na: http://commercial.cancerresearchuk.org/ibis-software-tyrer-cuzick-model
18. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Maturitas. 2016; 91: 153–5.

Matija Barbič[1]

Uroginekologija v pomenopavznem obdobju

Urogynecology in Menopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: genitourinarni sindrom menopavze, urinska inkontinenca, nadomestno hormonsko zdravljenje

Spodnja sečila in genitalni trakt se pri ženski embrionalno razvijejo iz skupne zasnove, urogenitalnega sinusa. Tkiva so estrogensko odvisna, zato v menopavzi, obdobju znižane ravni endogenih estrogenov, prihaja do funkcionalnih težav. Te so odraz atrofije sluznic, zmanjšane mase mišic medeničnega dna in sprememb v trofiki vezivnih tkiv in kože. Težave se kažejo v simptomih različnih oblik urinske inkontinence in stopnjah prolapsa rodil, suhi, draženi in pekoči nožnici, nelagodju ali bolečinah, dizuriji in okužbah sečil. Nedavno so za skupne težave spodnjih sečil in genitalnega trakta uvedli termin genitourinarni sindrom menopavze. Poenostavljen sklep, da naj bi funkcionalne težave kot posledice genitourinarni sindroma menopavze uspešno zdravili z nadomestnim hormonskim zdravljenjem, je po objavi metaanaliz in randomiziranih raziskav postal dvomljiv. Vendarle pa ima lokalno hormonsko zdravljenje na omenjene težave blagodejen učinek.

ABSTRACT

KEY WORDS: genitourinary syndrome of menopause, urinary incontinence, replacement hormonal treatment

The lower urinary tract and the genital tract have a common embryonal origin – urogenital sinus. The tissues of the urogenital tract are estrogen dependent. In menopause, when the endogenous estrogen level is lowered, both tissues are functionally affected. Dysfunction is the consequence of atrophic mucosa, pelvic floor muscles atrophy, and connective tissue changes. Common symptoms are different types of urinary incontinence, different degrees of pelvic organ prolapse, a dry, burning and irritated vagina, urgency, dysuria and recurrent urinary tract infections. Recently, a new term genitourinary syndrome of menopause was introduced to more accurately describe symptoms related to menopause. The somewhat simplified conclusion – that the dysfunction of the genitourinary syndrome of menopause can be successfully treated with hormonal replacement therapy – became dubious after meta-analyses and quality randomized studies. Nevertheless, local hormonal treatment may be useful in relieving symptoms.

[1] Doc. dr. Matija Barbič, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; matija.barbic@guest.arnes.si

UVOD

Spodnja sečila in genitalni trakt se pri ženski razvijejo iz urogenitalnega sinusa. Razvita (zrela) tkiva so si zato po sestavi podobna *(1–3)*. Pomembna se zdi prisotnost estrogenskih receptorjev v obeh organih, ki ob primernem spodbujanju z estrogeni v celicah spodbujajo trofično in funkcionalno učinkovitost *(4–7)*. Sklepamo lahko, da v menopavznem obdobju, ko zaradi znižanega nivoja endogenih estrogenov prihaja do sprememb v omenjenih organih, ženske pogosteje tožijo za simptomi nepravilnega delovanja urogenitalnega trakta.

Nepravilno delovanje urogenitalnih organov se odraža v simptomih suhe nožnice, pekočih občutkih v nožnici, simptomih značilnih za vnetje sluznice, v urinski inkontinenci različnih tipov in simptomih značilnih za prolaps rodil. Omenjeni simptomi so odraz atrofije sluznic, zmanjšane mase mišičja medeničnega dna in rodil ter sprememb v trofiki vezivnih tkiv medeničnega dna. Ker so težave nepravilnega delovanja posledica s starostjo povezanih fizioloških sprememb, je bil nedavno uveden termin genitourinarni sindrom menopavze (GSM) *(8)*. Omogočal naj bi medicinsko pravilnejšo opredelitev težav, bil naj bi vseobsegajoč, javno sprejemljiv in manj nelagoden kot izraza atrofični vaginitis oz. vulvo-vaginalna atrofija. Vendarle pa so s terminom in njegovo definicijo povezani tudi določeni dvomi, saj naj bi navajal k podcenjevanju bolezni vulve in patologije urinarnega trakta, po drugi strani pa naj bi omenjene simptome zavajajoče pripisal zgolj staranju bolnice *(9)*.

Neizpodbitno je, da so spremembe urogenitalnega sistema v menopavzi dejstvo in so deloma posledica pomanjkanja estrogenov *(10)*. Logičen sklep bi lahko bil, da bi nadomestno hormonsko zdravljenje težave vsaj delno odpravilo. Ali je res tako, je trenutno še težko odgovoriti. Kakovostnih raziskav, ki bi sklepe potrdile, je malo oz. jih sploh ni. Kljub temu lahko na osnovi do sedaj znanega podamo nekaj priporočil.

URINSKA INKONTINENCA V MENOPAVZNEM OBDOBJU – SPECIFIČNOST ZDRAVLJENJA

Diagnosticiranje in zdravljenje urinske inkontinence je sicer obsežno opisano v literaturi. V tem prispevku se bomo omejili predvsem na urinsko inkontinenco žensk v menopavzi.

Urinska inkontinenca je doživela že mnogo klasifikacij, trenutno pa jo definiramo kot kakršnokoli uhajanje urina, ki bolnika moti *(11)*. Delimo jo na tri glavne podtipe:

- stresno urinsko inkontinenco (urin uhaja pri fizični aktivnosti, npr. kašlju, kihanju itd.),
- urgentno urinsko inkontinenco (urin uhaja sočasno z močnim, neodložljivim občutkom za uriniranje) in
- mešano urinsko inkontinenco (urin uhaja pri fizični aktivnosti in sočasno z močnim, neodložljivim občutkom za uriniranje).

Za urinsko inkontinenco pri ženskah je značilno, da lahko v različnih obdobjih prehaja iz ene oblike v drugo oz. iz remisije v ponovne zagone *(12)*. Značilno je tudi, da prevalenca urinske inkontinence z leti narašča, čeprav je v splošnem najpogostejši podtip stresna urinska inkontinenca, v kasnejšem življenjskem obdobju prevladuje mešana urinska inkontinenca *(13, 14)*.

Ali sta diagnostika in zdravljenje urinske inkontinence zaradi menopavze in s tem znižanimi koncentracijami estradiola specifična, ni jasno. Nedavno objavljena raziskava je primerjala 138 žensk s stresno urinsko inkontinenco v peri- in pomenopavznem obdobju z enako številčno skupino podobno starih in težkih žensk brez težav z uhajanjem urina. Pri inkontinentnih ženskah so potrdili značilno nižjo raven estradiola in Δ4-androstenediona *(15)*. Vendar pa v poenostavljeno razmišljanje, da nižji nivo ženskih spolnih hormonov v menopavzi pomeni tudi večje tveganje za urinsko inkontinenco, obstaja tudi dvom. V drugi raziskavi, zasnovani na osnovi podatkov iz

baze Cochrane, ki je vključevala 19.313 bolnic, so ugotovili, da se je urinska inkontinenca poslabšala, če so bolnice prejemale peroralno estrogensko zdravljenje oz. peroralno estrogensko zdravljenje v kombinaciji z progesteronom *(16)*. Podobni zaključki izhajajo tudi iz dveh randomiziranih, dvojno slepih raziskav. V prvo je bilo vključenih 9.180 kontinentnih pomenopavznih žensk. Po letu dni prejemanja sistemskega preparata estrogena oz. estrogena v kombinaciji s progesteronom se je incidenca urinske inkontinence vseh treh glavnih tipov zvišala *(17)*. V drugo raziskavo je bilo zajetih 1.208 kontinentnih žensk, ki so v 64 % ob kombiniranem hormonskem zdravljenju (estrogen/progestin) v 4,2 letih razvile simptome urinske inkontinence. V skupini bolnic, ki so prejemale placebo, je bilo takih 49 % *(18)*.

Na podlagi opisanega je logičen zaključek, da je bolnice z urinsko inkontinenco v menopavznem obdobju potrebno obravnavati po standardnih diagnostičnih postopkih, ravno tako pa je za zdravljenje potrebno uporabljati standardne postopke. Ali naj bi zaradi menopavznega statusa zdravljenje nadgradili z morebitnim vključevanjem estrogenskega hormonskega zdravljenja, ostaja nedorečeno. Na podlagi literature lahko za posamezne modalitete zdravljenja izdamo priporočila z različno stopnjo moči.

METODE ZDRAVLJENJA

Elektrostimulacija, magnetna stimulacija

Elektrostimulacije, magnetne stimulacije in vaje za krepitev mišic medeničnega dna so opisane kot možnost zdravljenja stresne urinske inkontinence, mešane urinske inkontinence ali urgentne urinske inkontinence oz. prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM) *(19–22)*.

Mehanizmi delovanja elektrostimulacije so podrobneje opisani drugje *(23)*. Postavlja se vprašanje, ali bi bilo zdravljenje učinkovitejše ob hkratnem lokalnem estrogenskem zdravljenju. Glede na sistematični pregled literature se parametri funkcije spodnjih sečil, tako subjektivni kot urodinamski, spreminjajo v prid lokalnega hormonskega zdravljenja v primerjavi s placebom. Lokalno hormonsko zdravljenje bi naj pri urinski inkontinenci ugodno vplivalo tako na simptome PASM kot tudi drugih oblik urinske inkontinence. Učinkoviti naj bi bili že nizki odmerki *(24)*. Možen mehanizem naj bi bil potenciranje odzivnosti muskarinskih receptorjev in kalcijevih kanalov v detruzorski mišici, kar sprošča napetost oz. zniža krčljivost detruzorske mišice *(25, 26)*. Nekaj raziskav iz zadnjega obdobja namiguje, da naj bi bila učinkovita kombinacija elektrostimulacije in lokalnega estrogenskega zdravljenja.

Dosedanje raziskave so dokazale izboljšanje kliničnih parametrov (urgence, urgentne urinske inkontinence), izboljšanje vrednosti laboratorijskih kliničnih testov in izboljšanje urodinamskih parametrov (zapiralnega tlaka sečnice, razmerja prenosa tlakov in maksimalnega uretralnega tlaka), kadar je bilo v režim zdravljenja vključeno tudi lokalno estrogensko zdravljenje *(27–29)*.

Glede na dokaze, ki temeljijo na razmeroma kakovostnih kontrolnih randomiziranih raziskavah, menimo, da lahko kombinirano zdravljenje urinske inkontinence, elektro(magnetne) stimulacije in lokalne uporabe estrogenov priporočimo za zdravljenje vseh oblik urinske inkontinence s stopnjo priporočila 2B.

Vaje za krepitev mišic medeničnega dna

Tudi vaje za krepitev mišic medeničnega dna se zdijo primerno zdravljenje za ženske z urinsko inkontinenco. Mišična moč *m. obturatorius internus* in *m. levator ani* se v menopavzi zmanjša *(30)*. Učinek vaj za krepitev mišic medeničnega dna se zdi pomemben ne le zaradi zdravljenja urinske inkontinence, pač pa tudi za lajšanje simptomov spuščenih rodil. Ta se zdi najbolj

moteč ravno pri ženskah v šestem in sedmem desetletju življenja, torej neposredno po nastopu menopavze in v njenem zgodnjem obdobju, medtem ko je manj moteč pri mlajših ženskah, zgodaj po porodu in pri starejših *(31)*.

V eni novejših randomiziranih kontrolnih raziskav, ki je vključevala pomenopavzne bolnice, so dokazali izboljšanje simptomov glede na število epizod uhajanja urina v sedemdnevnem beleženju, takoj po zdravljenju, učinek pa se je obdržal tudi še po enem letu *(32)*. V drugi novejši klinični randomizirani slepi raziskavi pa so s površinsko elektromiografsko meritvijo potencialov mišic medeničnega dna in subjektivno oceno moči mišic medeničnega dna dokazali izboljšanje po skupinski učinkoviti vadbi dvakrat tedensko, šest tednov zapored. Posledično se je zmanjšal tudi prolaps sprednje nožnične stene in urinski simptomi *(33)*. Obe raziskavi sta vključevali majhno število bolnic, kakovost dokazov pa je tudi sicer nizka (stopnja dokazov 2). Glede na objavljeno se zdi, da so vaje za krepitev mišičja medeničnega dna primerno zdravljenje tudi v menopavznem obdobju. Vaje za krepitev mišic medeničnega dna lahko kot konzervativno zdravljenje priporočimo s stopnjo moči 2C.

Operativno zdravljenje urinske inkontinence in prolapsa rodil v menopavzi

Raziskave, ki bi nedvomno potrjevale pozitivne učinke uporabe lokalnega ali sistemskega hormonskega zdravljenja pri uroginekoloških operacijah, so redke. V eni izmed njih so namignili, da naj bi nanos estrogena pred operacijo pozitivno vplival na presnovo kolagena, uravnaval prag vzdražnosti muskarinskih receptorjev detruzorja ter pozitivno potenciral sprostitev detruzorja preko aktivacije adrenoreceptorjev β3. Pozitivno naj bi na simptomatiko vplival tudi povečan pretok skozi žilje vratu sečnega mehurja, kar naj bi preprečilo pojav simptomov PASM *(34)*. Neposrednih dokazov za omenjene trditve sicer ni, vsekakor pa uporaba lokalnih estrogenov verjetno nima negativnih učinkov.

Pri izbiri operativnih tehnik ni podatka, ki bi dajal pomembno prednost kateri od tehnik. V analizah zapletov, pri operacijah z vstavitvijo mrežic, ni priporočila o hkratni uporabi lokalnega estrogenskega zdravljenja. Kot dokaz A pa je navedeno, da je ponovnih operacij pri uporabi nožničnih mrežic več kot pri operacijah, pri katerih se prostetični materiali ne uporabljajo *(35)*.

V pomanjkanju ustreznih raziskav z nedvomnimi dokazi se v priporočilih naslanjamo na pregledni članek s priporočili, delo skupine Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group, ki je pripravila tudi priporočila za zdravljenje GSM *(36, 37)*. V obeh primerih gre za obsežen sistematičen pregled literature in v skladu s priporočili podanimi na podlagi moči dokazov.

Glede predoperativne uporabe nožničnih lokalnih estrogenskih preparatov pri operacijah zaradi nepravilnega delovanja medeničnega dna morebitni ugodni učinek na odebelitev stene nožnice, znižano bakteriurijo, simptomatski cistitis, nožnično atrofijo ali rekonstrukcijski učinek operacije ostaja nejasen. Ravno tako v literaturi ni kakovostnih dokazov o ugodnih učinkih lokalnega estrogenskega zdravljenja po operaciji. Poudarjajo sicer, da v nobeni od raziskav niso zabeležili povišanih serumskih vrednosti estradiola niti stranskih učinkov, ki bi jih pripisali nožnično vstavljenim estrogenom.

Rahn in sodelavci so v svoji raziskavi, podali nekaj zaključkov *(36)*:

- nožnična uporaba estrogenov pred operacijo zaradi prolapsa rodil izboljša nožnični indeks zdravja in odebeli nožnično sluznico,
- nožnični nanos estrogena po operaciji zmanjša pogostost uriniranja in simptome urgence po operacijah nenapetostne podpore sečnice,

- nožnični nanos estrogena naj bi bil enakovreden oksibutininu (antimuskarinik) pri izboljšanju simptomov urgence, pogostosti uriniranja in urgentne urinske inkontinence, s tem da je pojavnost stranskih učinkov pri oksibutininu višja, in
- lokalni estrogen naj bi izboljšal simptome stresne urinske inkontinence.

Rahn in sodelavci v svoji raziskavi ugotavljajo, da je lokalno estrogensko zdravljenje kot dodatek zdravljenju nepravilnega delovanja medeničnega dna mogoče uporabno, izdali pa so tudi nekaj priporočil *(36)*:

- pri rekonstruktivnih operacijah medeničnega dna z vstavitvijo nenapetostnih trakov podpore priporočajo nanos nožničnih estrogenov kot preprečevanje simptomov urgence in frekvence (stopnja priporočila 2C),
- pri bolnicah s sindromom PASM, pri katerih bi bilo sicer indicirano zdravljenje z muskarinskimi antagonisti, je kot alternativo stranskim učinkom moč predpisati nožnični estrogenski preparat (stopnja priporočila 2C) in
- bolnicam s simptomi stresne urinske inkontinence (pri katerih ni bila dokazana intrinzična slabost uretralne zapiralke) priporočajo nanos nožničnega estrogena (stopnja priporočil 2D).

Omenjena priporočila izhajajo neposredno iz analize literature, strokovnjaku s področja uroginekologije pa lahko delujejo sporno, celo naivno. Vendar jih glede na to, da so izdana z nizko stopnjo priporočila, lahko zdravnik pri individualni obravnavi bolnice upošteva z zadržki.

GENITOURINARNI SINDROM MENOPAVZE

Tudi pri zdravljenju GSM se v celoti naslanjamo na priporočila skupine Society of Gynecologic Surgeons Systematic Rewiew Group, ki so bila objavljena leta 2014. Sistematični pregled, na katerem temeljijo priporočila, je sicer zajemal pregled 1.850 člankov, od katerih jih je bilo za analizo primernih 44. Zaključek analize je bil, da so vsi na tržišču dostopni nožnični estrogenski preparati učinkoviti pri blaženju pogostih, z atrofijo vulvo-vaginalnih tkiv povzročenih simptomov *(37)*.

Rahn in sodelavci glede na simptomatiko GSM tako priporočajo *(37)*:

- v primeru posameznih simptomov GSM (suha nožnica, srbenje ali pekoč občutek, dizurija, urgenca) nanos nehormonskih preparatov (lubrikantov) ali nožničnih estrogenov (stopnja priporočila 2C),
- v primeru kombinacije simptomov GSM nanos nožničnih estrogenskih preparatov (stopnja priporočila 2C),
- v primeru kombinacije GSM in urgentne urinske inkontinence nanos nožničnih estrogenskih preparatov (stopnja priporočila 1B),
- v primeru kombinacije GSM in simptomov PASM ali stresne urinske inkontinence nanos nožničnih estrogenskih preparatov (stopnja priporočila 2C) in
- v primeru pogostih okužb urotrakta, z urogenitalno atrofijo ali brez nje, nanos nožničnih estrogenskih preparatov (stopnja priporočila 1B).

Pri tem poudarjajo, da v primerih prebolelih ali zdravljenih karcinomov dojk brez stopnje priporočila priporočajo le lubrikante.

ZAKLJUČEK

Spremembe urogenitalnega sistema v menopavzi so deloma posledica pomanjkanja estrogenov. Kljub temu bolnice obravnavamo po standardnih diagnostičnih postopkih, glede na izvide pa se odločamo za fizioterapevtsko, farmakološko ali operativno zdravljenje. Glede na sistematski pregled literature, metaanalize in strokovna mnenja, lahko zdravljenje spodbudimo z dodajanjem lokalnih estrogenskih preparatov.

LITERATURA

1. Iosif CS, Batra S, Ek A, et al. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. Am J Obstet Gynecol. 1981; 141 (7): 817–20.
2. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Mapping oestrogen and progesterone receptors throughout the female lower urinary tract. Neurourol Urodyn. 1996; 15: 324–5.
3. Smith P. Estrogens and the urogenital tract. Studies on steroid hormone receptors and a clinical study on a new estradiol-releasing vaginal ring. Acta Obstet Gynecol Scand. 1993; 157: 1–26.
4. Samsioe G, Jansson I, Meelstrom D, et al. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population. Maturitas. 1985; 7 (4): 335–42.
5. McCallin PF, Taylor ES, Whitehead RW. A study of the changes in the urinary sediment during the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol. 1950; 60 (2): 64–7.
6. Soloman C, Panagiotopoulos P, Oppenheim A. The use of urinary sediment as an aid in endocrinological disorders in the female. Am J Obstet Gynecol. 1958; 76: 56–60.
7. Van Geelen JM, Doesburg WH, Thomas CMG. Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle and the urethral pressure profile. Am J Obstet Gynecol. 1981; 141 (4): 384–92.
8. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Maturitas. 2014; 79 (3): 349–54.
9. Vieira-Baptista P, Marchitelli C, Haefner HK, et al. Deconstructing the genitourinary syndrome of menopause. Int Urogynecol J. 2017; 28 (5): 675–9.
10. Lewis FM. Vulval symptoms after the menopause – not all atrophy! Post Reprod Health. 2015; 21 (4): 146–50.
11. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Incontinence Society (ICS) joint report on terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2010; 21 (1): 5–26.
12. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as worldwide problem. Int J Gynecol Obstet. 2003; 82 (3): 327–38.
13. Hunskaar S, Burgio K, Diokno A, et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence in women. Urology. 2003; 62 (4 Suppl 1): 16–23.
14. Minassian VA, Stewart WF, Wood CG. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. Obstet Gynecol. 2008; 111 (2 Pt 1): 324–31.
15. Augoulea A, Sioutis D, Rizos D, et al. Stress urinary incontinence and endogenous sex steroids in postmenopausal women. Neurourol Urodyn. 2017; 36 (1): 121–5.
16. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): CD001405.
17. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA. 2005; 293 (8): 935–48.
18. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? Obstet Gynecol. 2005; 106 (5 Pt 1): 940–5.
19. But I. Conservative treatment of female urinary incontinence with functional magnetic stimulation. Urology. 2003; 61 (3): 558–61.
20. Gilling PJ, Wilson LC, Westenberg AM, et al. A double-blind randomized controlled trial of electromagnetic stimulation of the pelvic floor vs sham therapy in the treatment of women with stress urinary incontinence. BJU Int. 2009; 103 (10): 1386–90.
21. Sand PK, Richardson DA, Staskin DR, et al. Pelvic floor electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence: a multicenter, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173 (1): 72–9.
22. Tibaek S, Gard G, Jensen R. Pelvic floor muscle training is effective in women with urinary incontinence after stroke: a randomised, controlled and blinded study. Neurourol Urodyn. 2005; 24 (4): 357–8.
23. Vasavanda SP, Rackley RR. Electrical stimulation for storage and emptying disorders. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., eds. Campbell Walsh Urology. 9th ed. London: Elsevier; 2007. p. 2147–67.
24. Weber MA, Klejin MH, Langendam M, et al. Local oestrogen for pelvic floor disorders: a systematic review. PLoS. 2015; 10 (9): e0136265.

25. Batra S, Anderson KE. Oestrogen-induced changes in muscarinic receptor density and contractile responses in the female rat urinary bladder. Acta Physiol Scand. 1989; 137 (1): 135–41.

26. Elliot RA, Castleden CM, Miodrag A, et al. The direct effect of diethylstilboestrol and nifedipine on the contractile responses of isolated human and rat detrusor muscle. Eur J Clin Pharmacol. 1992; 43 (2): 149–55.

27. Adbelbary AM, El-Dessoukey AA, Massoud AM, et al. Combined vaginal pelvic floor electrical stimulation (PFS) and local vaginal estrogen for treatment of overactive bladder (OAB) in perimenopausal females. Randomized controlled trial (RCT). Urology. 2015; 86 (3): 482–6.

28. Castellani D, Saldutto P, Galica V, et al. Low-dose intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation in postmenopausal stress urinary incontinence. Urol Iint. 2015; 95 (4): 417–21.

29. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, et al. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet. 2012; 285 (2): 397–403.

30. Cook MS, Bou-Malham L, Esparza MC, et al. Age-related alteration in female obturator internus muscle. Int Urogynecol J. 2017; 28 (5): 729–34.

31. Kinman CL, Lemieux CA, Agrawal A, et al. The relationship between age and pelvic organ prolapse bother. Int Urogynecol J. 2017: 28 (5): 751–5.

32. Sran M, Mercier J, Wilson P, et al. Physical therapy for urinary incontinence in postmenopausal women with osteoporosis or low bone density: a randomized controlled trial. Menopause. 2016; 23 (3): 286–93.

33. Alves FK, Ricceto C, Adami DB, et al. A pelvic floor muscle training program in postmenopausal women: A randomized controlled trial. Maturitas. 2015; 81 (2): 300–5.

34. Zullo MA, Plotti F, Calgano M, et al. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. Menopause. 2005; 12 (4): 421–7.

35. Tayrac D, Sentihles L. Complications of pelvic organ prolapse surgery and methods of prevention. Int Urogynecol J. 2013. 24 (11): 1859–72.

36. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. Int Urogynecol J. 2015; 26 (1): 3–13.

37. Rahn DD, Carbery C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review. Obstet Gynecol. 2014; 124 (6): 1147–56.

Adolf Lukanović[1]

Lasersko zdravljenje stresne urinske inkontinence in urogenitalne atrofije

Laser Treatment of Stress Urinary Incontinence and Urogenital Atrophy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: lasersko zdravljenje, urinska inkontinenca, urogenitalna atrofija

Stresna urinska inkontinenca in genitourinarni menopavzni sindrom sta problema, ki slabita kakovost življenja žensk v obdobju staranja. Dosedanji načini zdravljenja niso izpolnili vseh pričakovanj bolnic, nekateri pa so se izkazali ne samo za neučinkovite, pač pa celo za zelo nevarne in življenje ogrožajoče. Lasersko fototermično zdravljenje je nov, inovativen in obetaven način zdravljenja stresne urinske inkontinence in urogenitalne atrofije. Metoda je učinkovita in varna, ne povzroča bolečin in nima neželenih stranskih učinkov. Je neinvazivna, ponovljiva in bolnicam prijazna metoda zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: laser treatment, urinary incontinence, urogenital atrophy

Stress urinary incontinence and genitourinary menopausal syndrome are affecting women's quality of life during the ageing period. Therapeutic approaches used until now did not fulfil the patients' expectations, some of them were not only unsuccessful, but extremely dangerous and also life threatening. Laser fotothermal therapy is a new, innovative and promising way of treating female stress urinary incontinence and urogenital atrophy. This method is useful and safe, painless and has no side effects. It is a noninvasive, repeatable and patient friendly therapeutic modality.

[1] Prof. dr. Adolf Lukanović, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; adolf.lukanovic@guest.arnes.si

UVOD

V splošni populaciji se ocenjena prevalenca urinske inkontinence pri ženskah v srednjih letih in starejših ženskah giblje v območju 30–60 % *(1)*. Vključuje stresno urinsko inkontinenco, urgentno urinsko inkontinenco kot posledico prekomerno aktivnega sečnega mehurja in mešano urinsko inkontinenco. Zdravljenje stresne urinske inkontinence vključuje predvsem vaje za krepitev mišic medeničnega dna in kirurško zdravljenje *(2)*.

Genitourinarni sindrom menopavze (GSM) po opredelitvi zajema vrsto simptomov, povezanih z upadom ravni ženskih spolnih hormonov, kot so suha nožnica, bolečina pri spolnem odnosu, ponavljajoče se okužbe sečil in urinska inkontinenca *(3, 4)*. Ker lahko ti simptomi vplivajo na spolno funkcijo in kakovost življenja, ženske pogosto iščejo pomoč.

Vsa človeška tkiva so podvržena staranju. Zaradi podaljševanja življenjske dobe ženske v povprečju preživijo tretjino svojega življenja v obdobju po menopavzi *(1)*. Ocenjuje se, da ima približno 10–45 % pomenopavznih žensk simptome in znake vulvo-vaginalne atrofije, vendar zdravniško pomoč, kljub hudi simptomatiki, poišče manj kot četrtina *(2–4)*.

Izraz vulvo-vaginalna atrofija je zaradi neustreznosti in nenatančnosti pri opisu širokega spektra menopavznih simptomov leta 2014 nadomestil izraz GSM *(5)*. GSM nastane zaradi znižane koncentracije estrogena po menopavzi in se med drugim kaže kot suhost nožnice, draženje, srbenje in prisotnost bolečine pri spolnem odnosu.

Staranje je pomemben dejavnik tveganja tudi pri nastanku stresne urinske inkontinence. Ta je opredeljena kot nenamerno uhajanje urina ob naporu, kihanju ali kašljanju. Prisotna je pri približno tretjini žensk *(6, 7)*.

Podobno kot GSM, tudi stresna urinska inkontinenca predstavlja družbeno stigmo, zaradi česar zdravniško pomoč poišče manj kot polovica vseh prizadetih žensk *(8)*.

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA GENITOURINARNEGA SINDROMA MENOPAVZE IN STRESNE URINSKE INKONTINENCE

Glavni cilj zdravljenja GSM je lajšanje simptomov. Te lahko omilimo s spremembami življenjskega sloga (opustitev kajenja, zmanjšanje telesne teže, redna spolna aktivnost), uporabo vlažil nožnice in lokalnega ali sistemskega hormonskega zdravljenja *(9)*. Spremembe življenjskega sloga in krepitev mišic medeničnega dna so pogosto tudi prva izbira zdravljenja stresne urinske inkontinence, ob tem pa je poznanih tudi več kot 100 različnih kirurških načinov zdravljenja *(10)*.

Obe bolezni lahko uspešno zdravimo z neinvazivnim erbijskim laserjem. Gre za kratek ambulantni poseg, ki dolgotrajno zmanjša ali povsem odpravi simptome *(11, 12)*.

MEHANIZEM DELOVANJA LASERSKEGA ZDRAVLJENJA GENITOURINARNEGA SINDROMA MENOPAVZE

Osnovni princip delovanja erbijskega laserja je fototermični učinek . Pri zdravljenju GSM sluznico nožnice kratkotrajno segrevamo do temperature 45 °C, kar spodbudi ožiljenje in preoblikovanje kolagenskih vlaken v globljih plasteh sluznice *(13)*. Delovanje laserja je neablativno, kar pomeni, da površinska plast sluznice ostane nepoškodovana.

VLOGA ERBIJSKEGA LASERJA V KLINIČNI OBRAVNAVI GENITOURINARNEGA SINDROMA MENOPAVZE

Kot so dokazali Gaspar in sodelavci, zdravljenje z erbijskim laserjem povzroči statistično značilno izboljšanje simptomov GSM (draženje, bolečina pri spolnem odnosu, suhost in kronična levkoreja) v trajanju vsaj 18 mesecev (trajanje sledenja). Stranski učinki zdravljenja so bili minimalni. Histološka analiza odvzetih biopsijskih vzorcev nožnične sluznice je pokazala prisotnost

kongestije, ožiljenja in rekonstrukcije lamine proprije *(11)*.

Gambacciani in sodelavci so dokazali, da je erbijski laser varen in učinkovit način zdravljenja GSM pri ženskah, ki imajo menopavzo povzročeno z zdravljenjem raka dojk. V tej skupini so simptomi atrofije pogostejši kot pri bolnicah z naravno menopavzo. Pojavijo se pri približno dveh tretjinah bolnic, zdravljenih zaradi raka dojke *(14)*. Po zdravljenju z erbijskim laserjem je prišlo do napredujočega zmanjšanja simptomov suhosti nožnice in bolečine pri spolnem odnosu. Rezultati so vztrajali do 12 mesecev po zaključenem zdravljenju *(15)*. V drugi raziskavi so Gambacciani in sodelavci zdravili skupino pomenopavznih bolnic z GSM (naravna menopavza) ter podobno kot v prejšnji raziskavi tudi pri teh bolnicah dokazali, da erbijski nožnični laser statistično značilno zmanjša bolečino pri spolnem odnosu in omili suhost nožnice. Pri bolnicah, ki so imele hkrati tudi blago do srednjo stresno urinsko inkontinenco, je prišlo do značilnega izboljšanja tudi glede na vprašalnik ICIQ UI SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form). Izboljšanje je bilo opazno celoten čas sledenja *(16)*.

MEHANIZEM DELOVANJA LASERSKEGA ZDRAVLJENJA STRESNE URINSKE INKONTINENCE

Tudi protokol zdravljenja stresne urinske inkontinence temelji na nadzorovanem gretju sluznice nožnice, ki je temperaturi do 65 °C izpostavljena 250 ms. Ker se laserska svetloba popolnoma absorbira že na površini tkiva, se v globlje plasti sluznice širi le toplota. Tveganje za pojav stranskih učinkov je zato minimalno *(13, 17)*. Ponavljajoče se zaporedje pulzov z nizko energijo omogoča nadzorovano kratkotrajno segrevanje tkiva v temperaturnem območju 60–65 °C, ki je optimalno za krčenje kolagenskih vlaken in spodbujanje nastajanja novih kolagenskih vlaken *(18–20)*. Poudarek je na segrevanju sprednje nožnične stene, ki podpira sečnico in sečni mehur.

VLOGA ERBIJSKEGA LASERJA V KLINIČNI OBRAVNAVI STRESNE URINSKE INKONTINENCE

Ogrinčeva in sodelavci so raziskovali učinek erbijskega laserskega zdravljenja na stresno in mešano urinsko inkontinenco pri ženskah. Rezultat zdravljenja je bil v veliki meri odvisen od tipa inkontinence. Leto dni po zaključenem zdravljenju je bilo statistično značilno izboljšanje inkontinence doseženo pri 77 % bolnic s stresno urinsko inkontinenco in le pri tretjini bolnic z mešano urinsko inkontinenco *(12)*. Urinska inkontinenca lahko vpliva tudi na spolno funkcijo. Pardo in sodelavci so poleg vpliva laserja na stresno urinsko inkontinenco (izboljšanje stanja so dosegli pri 78,6 % bolnic) raziskovali tudi vpliv laserja na spolno funkcijo zdravljenih bolnic. Več kot 80 % spolno aktivnih bolnic je opisovalo veliko ali srednje izboljšanje zadovoljstva v spolnosti *(21)*. Tien in sodelavci so pri bolnicah s stresno urinsko inkontinenco po zdravljenju z erbijskim laserjem opažali ozdravitev pri 39,3 % in izboljšanje stanja pri 39,3 % bolnic (test z vložkom, angl. *pad test*). Izboljšala se je tudi z zdravjem povezana kakovost njihovega življenja (ocenjena z vprašalnikom KHQ (King's Health Questionnaire)) *(22)*. Čeprav stresna urinska inkontinenca ni življenje ogrožajoče stanje, ima pomemben vpliv na zmanjšanje kakovosti življenja *(23)*.

V raziskovalni nalogi, ki smo jo izvedli na Ginekološki kliniki, za katero smo prejeli soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko 24. 8. 2012 v Ljubljani, smo ugotovili učinkovitost laserskega fototermičnega zdravljenja stresne urinske inkontinence in njegov vpliv na elastičnost stene nožnice pri mnogorodnicah, s tem pa tudi pozitiven vpliv na izboljšanje spolnega zadovoljstva *(24)*.

Uporabili smo laser Er:YAG (XS Dynamics, Fotona Slovenija). Za obravnavo urinske inkontinence smo uporabili standardni nastavek S03 z ravnim adapterjem, ki omogoča uporabo laserskega žarka na področju vratu sečnega mehurja in zgornje tretjine sprednje stene nožnice, medtem ko smo za obravnavo ohlapne nožnice uporabili nastavek R11 s krožnim adapterjem, ki omogoča radialno porazdelitev laserskih žarkov po celotnem obodu nožnice.

V raziskavo je bilo vključenih 120 žensk, ki so bile naključno razvrščene v preiskovano in kontrolno skupino. Vpliv urinske inkontinence na kakovost spolnega življenja smo ocenjevali z vprašalnikom PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire). Za oceno stopnje in vrste urinske inkontinence ter njenega vpliva na kakovost življenja smo uporabili standardiziran vprašalnik ICIQ-UI SF. Vprašalnik se uporablja za oceno stopnje in vrste urinske inkontinence ter njenega vpliva na kakovost življenja. Omogoča nam določanje prevalence, frekvence, vzrokov in vplivov urinske inkontinence na kakovost življenja ženske. Razpon točk je 0–21. Rezultat od ena do sedem pomeni blago, 8–14 zmerno, 15–21 pa hudo obliko urinske inkontinence. V raziskavo smo vključili bolnice z rezultatom osem in več. Spolno funkcijo oz. disfunkcijo smo ocenjevali s FSF-I (Female Sexual Function Index), ki je sestavljen iz 19 vprašanj, ki se nanašajo na spolna občutenja in odzive, spolno aktivnost, stimulacijo in združitev. Sposobnost aktivacije in oceno moči mišic medeničnega dna smo ocenjevali z meritvijo spremembe pritiska v nožnici z nožnično sondo, ki je povezana z napravo Myomed 632X. Naprava Myomed 632X je novejša in v literaturi ni objavljenih raziskav, zato smo v ločeni raziskovalni nalogi ugotavljali zanesljivost meritev zmogljivosti mišic medeničnega dna pri preiskovankah. Ugotovili smo, da je prišlo v vseh opazovanih spremenljivkah do občutnega izboljšanja pri bolnicah, zdravljenih z lasersko fototermičnim neablativnim zdravljenjem, v primerjavi z bolnicami kontrolne skupine, ki so bile zdravljene z neaktivnim laserskim žarkom *(24)*.

Lasersko zdravljenje povzroči histološke spremembe v vezivnem tkivu in preoblikovanje kolagena. Podatki o uporabi te metode pri zdravljenju stresne urinske inkontinence izvirajo iz kratkotrajnih opazovalnih raziskav. Vanje je bilo vključenih 19–205 žensk. Z oceno odziva na zdravljenje z validiranimi vprašalniki je bil ugotovljen ugoden izid tovrstnega zdravljenja v smislu izboljšanja simptomov, vendar so bolnice samo v eni raziskavi spremljali do 24 mesecev *(13)*. Naša raziskava je prva v svetu vključevala kontrolno oz. placebo skupino.

V raziskavi, kjer so proučevali uporabo laserskega zdravljenja pri GSM, so primerjali laser, zdravljenje s plazmo, ki je bogata s trombociti (angl. *platelet rich plasma*, PRP), skupaj z vajami za medenično dno ter PRP in vaje za medenično dno vsakega posebej; ocenjevali pa so spolno funkcijo po zdravljenju. Čeprav se je zdelo, da se je ob uporabi laserjev spolna funkcija v primerjavi s skupino, ki ni bila lasersko zdravljena, statistično značilno izboljšala, je bil proučevani vzorec majhen, spremljanje bolnic pa je bilo le kratkotrajno *(5)*. V drugi raziskavi so primerjali zdravljenje s kombinacijo nožničnega laserskega zdravljenja in topičnega estriola z zdravljenjem samo s topičnim estriolom *(25)*. V tej raziskavi je bilo spremljanje daljše in 18 mesecev po zdravljenju je imela lasersko zdravljena skupina statistično značilno zmanjšane simptome GSM. To dokazuje, da je lasersko zdravljenje koristno, vendar zanesljivih podatkov ni dovolj, saj je bil vzorec majhen. Opazovalne raziskave, v katerih so proučevali lasersko zdravljenje pri GSM in bolnice spremljali 12 tednov do 12 mesecev po zdravljenju, so pokazale statistično značilno izboljšanje simptomov GSM, vendar pa kakovost dokazov zmanjšuje odsotnost številčnih podatkov in primerjalnih skupin.

V eni raziskavi so zdravljenje z laserjem primerjali z zdravljenjem z estriolnim gelom in bolnice spremljali do 24 mesecev, vendar po 12 mesecih od zadnje uporabe laserja koristnih učinkov ni bilo več opaziti *(13)*.

ZAKLJUČEK

Erbijski laser predstavlja uspešno in varno zamenjavo za standardno zdravljenje GSM in stresne urinske inkontinence. Kot je bilo dokazano v številnih raziskavah, je učinek erbijskega laserja hiter, saj so rezultati zdravljenja pogosto opazni takoj po posegu. Poleg tega je dolgotrajen (izboljšanje simptomov je prisotno tudi do 18 mesecev po zaključenem zdravljenju), ponovljiv in neinvaziven, zato se v primeru ponovnega pojava simptomov lahko varno ponovi. Je tudi bolniku prijazen način zdravljenja, saj gre za kratek, neboleč ambulantni poseg, pri katerem ni potrebe po anesteziji. Glede na dosedanje dostopne objavljene raziskovalne zaključke ocenjujemo zdravljenje stresne urinske inkontinence in GSM pri ženskah s fototermičnim laserjem s stopnjo moči B in ravnjo dokaza IB.

LITERATURA

1. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011; 38 (3): 425–40.
2. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. J Sex Med. 2009; 6 (8): 2133–42.
3. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam Physician. 2000; 61 (10): 3090–6.
4. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. Maturitas. 2010; 67 (3): 233–8.
5. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause. 2014; 21 (10): 1063–8.
6. Dooley Y, Kenton K, Cao G, et al. Urinary incontinence prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. J Urol. 2008; 179 (2): 656–61.
7. Luber KM. The definition, prevalence, and risk factors for stress urinary incontinence. Rev Urol. 2004; 6 (3): 3–9.
8. Burgio KL, Ives DG, Locher JL, et al. Treatment seeking for urinary incontinence in older adults. J Am Geriatr Soc. 1994; 42 (2): 208–12.
9. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. Climacteric. 2015; 18 (1): 23–9.
10. Rovner ES, Wein AJ. Treatment options for stress urinary incontinence. Rev Urol. 2004; 6 (3): 29–47.
11. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, et al. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. Lasers Surg Med. 2017; 49 (2): 160–8.
12. Ogrinc UB, Senčar S, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. Lasers Surg. 2015; 47 (9): 689–97.
13. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, et al. Erbium laser in gynecology. Climacteric. 2015; 18 (1): 4–8.
14. Crandall C, Petersen L, Ganz PA, et al. Association of breast cancer and its therapy with menopause-related symptoms. Menopause. 2004; 11 (5): 519–30.
15. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. Menopause. 2017; 24 (3): 316–9.
16. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. Climacteric. 2015; 18 (5): 757–63.
17. Fistonić N, Fistonić I, Guštek ŠF, et al. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women—a pilot study. Lasers Med Sci. 2016; 31 (4): 635–43.
18. Dams SD, de Liefde-van Beest M, Nuijs AM, et al. Heat shocks enhance procollagen type I and III expression in fibroblasts in ex vivo human skin. Ski Res Technol. 2011; 17 (2): 167–80.
19. Majaron B, Srinivas SM, Huang H, et al. Deep coagulation of dermal collagen with repetitive Er:YAG laser irradiation. Lasers Surg Med. 2000; 26 (2): 215–22.
20. Drnovsek-Olup B, Beltram M, Pizem J. Repetitive Er:YAG laser irradiation of human skin: a histological evaluation. Lasers Surg Med. 2004; 35 (2): 146–51.
21. Pardo JI, Solà VR, Morales AA. Treatment of female stress urinary incontinence with Erbium-YAG laser in non-ablative mode. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 204: 1–4.
22. Tien Y-W, Hsiao S-M, Lee C-N, et al. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function. Int Urogynecol J. 2017; 28 (3): 469–76.
23. Sinclair AJ, Ramsay IN. The psychosocial impact of urinary incontinence in women. Obstet Gynaecol. 2011; 13 (3): 143–8.
24. Blaganje M, Ščepanović D, Žgur L, et al. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: a randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol. 2018; 224: 153–8.
25. Gaspar A, Maestri S, Silva J, et al. Intraurethral erbium: YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: a pilot study. Lasers Surg Med. 2018; 50 (8): 802–7.

Gabrijela Simetinger[1]

Spolnost v obdobju menopavznega prehoda

Sexuality Over the Menopausal Transition

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolnost, obdobje menopavznega prehoda, hormonsko zdravljenje, psihoseksualno svetovanje, integrativno psihoseksualno zdravljenje, vedenjsko-kognitivne tehnike

Zadovoljiva spolnost žensk v obdobju menopavznega prehoda izboljša osebno kakovost življenja in partnerskega odnosa. Najpogostejša težava žensk v tem obdobju je zmanjšana želja po spolnosti s posledično slabšo zmožnostjo vzburjenja, sledijo težave ali nezmožnost doseganja orgazma ter boleči spolni odnosi zaradi suhosti nožnice. Namen prispevka je pregled literature tega področja za oblikovanje priporočil menopavzne medicine. Naredili smo opisno analizo pregleda znanstvene literature s področja spolnosti v obdobju menopavznega prehoda. Težave v spolnosti so poleg hormonskih sprememb povezane s partnerskim odnosom, psihološkimi dejavniki, kroničnimi obolenji in neželenimi učinki zdravil. Pomembni dejavniki so tudi partnerjeve zdravstvene težave, odhajanje odraščajočih otrok, težave z umirajočimi starši itd. Klinični pristop temelji na biopsihosocialnem modelu iskanja vseh spremenljivih dejavnikov, ki povzročajo težave. Glede na ugotovitve se odločamo za vrsto zdravljenja: psihoseksološko svetovanje, integrativna psihoseksualna terapija s hormonskim zdravljenjem ali brez njega (lokalnim ali sistemskim) oz. nehormonskim zdravljenjem. Pri obravnavi težav v spolnosti je ključno, da poiščemo primerno vrsto zdravljenja. Med spolnimi težavami sta v ospredju zmanjšana spolna želja in vulvovaginalna atrofija, ki povzroča boleče spolne odnose in se uspešno zdravi z nožničnim dajanjem estrogena ali dehidroepiandrosterona. Raziskave potrjujejo, da je transdermalni testosteron učinkovit za zdravljenje zmanjšane spolne želje, ki ženski povzroča klinično pomembno stisko.

ABSTRACT

KEY WORDS: sexuality, menopausal transition, hormonal therapy, psychosexual counselling, integrative psychosexual therapy, cognitive behaviour techniques

Positive sexual function at midlife enhances personal and relationship quality, quality of life and increases lifespan. A low sexual desire is the most common sexual concern reported by women. The others include orgasmic dysfunction and vaginal pain, often due to vaginal dryness. The article explores literature on the subject to help set menopause management recommendation. A descriptive analysis method was applied to review scientific literature on sexuality in the menopausal transition. Factors causing sexual problems are hormones, relationship issues, psychological factors, chronic disease, side effects

[1] Dr. Gabrijela Simetinger, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; gabrijela.simetinger@siol.net

of medications, other changes in a woman's life, such as the partner's midlife issues, teenager issues, parents dying etc. A clinical approach based on biopsychosocial assessment is used to identify potentially modifiable factors. Therapy (psychosexual counselling, integrative psychosexual therapy with or without local or systemic hormonal or non-hormonal therapy) is given accordingly. It is important for women with sexual dysfunction that are going through menopausal transition to identify the problem and choose the right method of treatment. Vaginal estrogen and vaginal dehydroepiandrosterone applied locally in the vagina proved to be an effective treatment for vulvovaginal atrophy with dyspareunia, while transdermal testosterone is effective for treating low sexual desire, which is the most common sexual concern associated with distress.

UVOD

V obdobju menopavznega prehoda se pri ženskah pojavijo fiziološke in endokrine spremembe, ki lahko vplivajo na njihovo spolno življenje ter vodijo v osebno stisko in/ali stisko v partnerskih odnosih. Psihološko odzivanje na omenjene biološke spremembe in osebnostna ranljivost za negativno psihološko doživljanje sta pomembnejša od fizioloških in endokrinih sprememb. Na spolno življenje ženske v tem obdobju sočasno vplivajo tudi partnerski odnos, njene in/ali partnerjeve pridružene bolezni, spolna motnja partnerja, jemanje določenih zdravil, npr. antidepresivov, ter vpliv vsakdanjih življenjskih obremenilnih dogodkov.

Menopavza pomeni dokončno prenehanje primarne funkcije jajčnikov. Navadno se začne v srednjem življenjskem obdobju ženske (po 45. letu) ter pomeni zaključek njene plodnosti oz. reproduktivnega obdobja. Menopavza je pri ženskah, ki imajo maternico, definirana kot zadnja menstruacija. Ženske po odstranitvi maternice brez odstranjenih jajčnikov ne gredo takoj v pomenopavzo, kljub temu da nimajo več menstruacije. Tiste, ki so jim bili odstranjeni jajčniki, pa gredo v pomenopavzo takoj.

FIZIOLOŠKE IN ENDOKRINE SPREMEMBE V OBDOBJU MENOPAVZNEGA PREHODA

V perimenopavzi se zaradi znižanja koncentracije estradiola v obtoku s 100–150 pg/ml na manj kot 30 pg/ml spremeni delovanje jajčnikov. Pride do upada in prenehanja delovanja foliklov, skrajša se folikularna faza cikla in cikli postanejo anovulatorni, kar privede do pogostejših menstruacij in nepravilnih krvavitev. Celotno znižanje ravni estrogena spremljajo občasni izlivi estradiola, kar vodi do vročinskih oblivov in nočnega potenja. Istočasno se poveča izločanje folikel stimulirajočega hormona (FSH) in zmanjša izločanje estradiola in inhibina (Inh) *(1)*. Čez čas se zaradi upada estrogena poleg nepravilnosti v menstrualnem ciklusu pojavijo suhost nožnice, stanjšanje nožnične stene, spremembe v žilnem in urogenitalnem sistemu, kar vodi v zmanjšanje intrauretralnega pritiska, velikosti mehurja, stanjšanje debeline sluznice, zmanjšanje tonusa mišic medeničnega dna in izgubo kostne gostote *(2)*.

Atrofični vaginitis ali vulvovaginalna atrofija (VVA), ki prizadene številne ženske v pomenopavzi, danes imenujemo genitouretralni sindrom menopavze (GSM), poleg suhosti nožnice so prisotni še drugi zelo nadležni simptomi, kot so srbenje, boleči spolni odnosi, urinska urgenca in povečana pogostost uriniranja ter pogoste okužbe sečnega trakta *(3)*.

V obdobju menopavznega prehoda ostane raven androgenov relativno enakomerna, medtem ko raven dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS), adrenalnega prohormona testosterona, upada s starostjo. Upad andro-

genov zaznamo kasneje *(4)*. Pri mladi ženski nadledvična žleza prispeva 90 % DHEAS, medtem ko preostanek nastane s pretvorbo v jetrih in tankem črevesju *(5)*. Pred menopavzo nadledvična žleza in jajčniki prispevajo vsak 50 % k ravni testosterona v telesu. S staranjem je prispevek nadledvične žleze, perifernega tkiva in jajčnikov k ravni DHEAS enak, medtem ko je v predmenopavznem obdobju prispevek jajčnikov 25 %, pa v pomenopavzi doseže 50 %. Razlog za upad testosterona pri ženskah v pomenopavzi je v nadledvičnih žlezah. Nastajanje prohormonov testosterona (dehidroepiandrosterona (DHEA) in DHEAS) v nadledvični žlezi z leti upada in kljub njihovem visokem nastajanju v jajčnikih, slednji primanjkljaja nadledvične žleze ne morejo nadomestiti *(4)*.

Odstranitev jajčnikov povzroči upad ravni testosterona. Ženske po odstranitvi maternice z obojestransko odstranitvijo jajčnikov imajo tako nižjo raven celotnega testosterona in biološko razpoložljivega testosterona kot ženske z nepoškodovanimi jajčniki. Biološka razpoložljivost testosterona je odvisna od prerazporeditve med štirimi oblikami. V ženskem serumu imamo 1,4 % prostega testosterona, 30,4 % vezanega na albumin, 66,0 % močno vezanega na spolne hormone vezalni globulin (angl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) in 2,3 % na kortizol vezalni globulin (angl. *cortisol-binding globulin*, CBG). Biološko razpoložljivi obliki testosterona sta tako prosti testosteron in tisti, vezan na albumin. Estrogensko nadomestno zdravljenje zmanjša količino biološko razpoložljivega testosterona in zniža raven DHEAS in androstendiona v serumu *(4)*. Pomanjkanje androgenov in njihove biološke razpoložljivosti lahko vpliva na telo in vedenje ženske, poslabša njeno asertivnost, razpoloženje in splošno počutje, zmanjša mišično ter kostno maso, spolno dovzetnost, željo po spolnosti, genitalno občutljivost, spolno vzdražnost, oslabi spolne fantazije, zmožnost doživljanja in intenzivnost orgazma ter užitek v spolnosti z orgazmi ali brez njih *(6)*.

MENOPAVZA IN ŽENSKA SPOLNA FUNKCIJA

V obdobju menopavznega prehoda se pojavljajo številne težave v spolnosti, ki večini žensk povzročajo osebno stisko. Kljub splošni razširjenosti ženskih spolnih motenj po vsem svetu, njihova prevalenca s starostjo upada, ker je opredelitev ženske spolne motnje povezana s stopnjo stiske, ki jim jo ta povzroča *(7)*.

Prevalenca spolnih težav v obdobju menopavznega prehoda, potrjena z raziskavami, opravljenimi na različnih celinah z različno velikimi raziskovalnimi vzorci, je 40–55 % za zmanjšano spolno željo, 25–30 % za nezadostno vlažnost in 12–45 % za boleče spolne odnose *(6, 8–12)*.

V prospektivni opazovalni raziskavi, ki je vključevala 438 Avstralk, starih 45–55 let, so Dennerstein in sodelavci ugotovili značilno zmanjšano spolno odzivnost, zmanjšano pogostost spolnih odnosov, povečano suhost nožnice in številne težave v partnerskem odnosu, vezane na staranje in obdobje menopavznega prehoda *(13)*. Stopnja spolnih motenj je bila 42–88 % skozi celotno obdobje prehoda. Zanimiva je ugotovitev, da sta starost in estriol pomembno vplivala na užitek v spolnosti, željo po spolnosti in spolno odzivnost. Odkrili so, da so za napoved spolne funkcije po menopavzi pomembni naslednji dejavniki: prejšnja spolna aktivnost, spremembe v partnerskem statusu, čustva in občutki do partnerja ter estrogenski status ženske *(4)*. V populacijski raziskavi, ki je vključevala 200 peri- in pomenopavzalnih žensk, so pomenopavzne ženske poročale o manjši spolni želji v primerjavi z ženskami pred menopavzo. Ženske v peri- in pomenopavzi pa so poročale o nižji stopnji vzburjenja v primerjavi s stopnjo vzburjenja, ki so jo imele pri 40 letih *(14)*. V evropski raziskavi z vključenimi 1.805 pomenopavzalnimi ženskami, starimi 50–60 let, jih je 34 % poročalo o manjšem spolnem poželenju, 53 % je imelo manjše zanimanje za spolnost, medtem ko jih je 71 % menilo,

da je ohranjanje spolnega življenja pomembno *(15)*.

Danes se v raziskavah pozornost namenja GSM. Zadnje raziskave ugotavljajo, da je zaradi GSM vse več bolečih spolnih odnosov *(7)*. Mednarodna raziskava VIVA (Vaginal Health: Insights, Views, and Attitudes) poroča o 83-odstotni prevalenci specifičnih simptomov, vključno z nožnično suhostjo in posledično 42-odstotno prevalenco bolečih spolnih odnosov. Številne ženske (62 %) so zaradi neugodja ocenile stopnjo stiske kot zmerno ali hudo *(16)*. Evropska epidemiološka vulvo-vaginalna raziskava, v katero je bilo vključenih 2.160 žensk, je pokazala, da jih ima čez 90 % v obdobju menopavznega prehoda simptome VVA *(17)*.

Težave v partnerskem odnosu in drugi nebiološki dejavniki imajo po ugotovitvah longitudinalnih raziskav še močnejši vpliv na žensko spolnost kot negativni vplivi staranja in zmanjšano nastajanje hormonov. Upoštevati moramo dejavnike, kot so anksioznost, depresivnost in vse spremembe v odnosih, kot so nesoglasja v družini, spolna funkcija partnerja in njegovo zdravstveno stanje, splošno dobrobit posameznika in družbe, ki se navezuje na negativne in pozitivne lastnosti življenja, vključno z zadovoljstvom z življenjem, telesnim zdravjem, družino, izobraževanjem, zaposlitvijo, premoženjem, verskim prepričanjem, denarnim poslovanjem in okoljem. Ugotovljeno je bilo, da slaba kakovost življenja partnerja s pomanjkanjem zadovoljstva vodi do poslabšanja odnosov v paru in družini, kar posledično vpliva na spolnost *(7)*. Enako pomembna kot splošno in spolno zdravje partnerja sta trajanje ter kakovost partnerskega odnosa *(18)*. Potrditev zgornje trditve je, da imajo ženske, ki so v partnerskem odnosu, s pomanjkanjem želje po spolnosti več težav kot ženske, ki nimajo partnerja *(19, 20)*. Prav tako dokazano obstaja tesna povezanost med starostjo ob začetku menopavze in težavnostjo simptomov ter dejavniki, kot so kultura, ekonomske in socialne okoliščine, prebivališče, rasa ter odnos ženske do menopavze, kar lahko vpliva tudi na žensko spolno funkcijo *(21)*. Hkrati se moramo zavedati, da spolna motnja ženske vpliva tudi na spolno funkcijo njenega partnerja *(7)*.

OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE ŽENSKE S SPOLNO MOTNJO V OBDOBJU MENOPAVZNEGA PREHODA

V obravnavi je potrebno prepoznati spolno težavo in z njo povezana vprašanja ter narediti biopsihosocialno in kulturološko oceno. Pri tem se je pomembno osredotočiti na nihanja v zdravju ženske, njenem nevrokemičnem ravnovesju, duševnem stanju, na težave in skrbi v odnosih ter njena družbeno-kulturološka prepričanja in vrednote. Zdravnik ali ginekolog, ki obravnava ženske s težavami v obdobju menopavznega prehoda, naj bi bil vešč osnovnih tehnik zdravljenja težav v spolnosti. V primeru neuspešnega svetovanja naj bolnice napoti k zdravniku z znanjem spolne medicine in seksualne terapije. Glede na etiologijo spolnih motenj je zdravljenje vedno integrativno: lahko uporabimo kognitivno-vedenjske tehnike psihoseksualne terapije v kombinaciji s hormonskim ali nehormonskim zdravljenjem, fizioterapijo za mišice medeničnega dna, ali pa posežemo po drugih medicinskih pripomočkih za izboljšanje simptomov. Tudi če je etiologija motnje biološka, kognitivno-vedenjska psihoseksualna terapija lahko izboljša simptome *(22)*.

Anamneza in klinični pregled

V anamnezi najprej preverimo razlog obiska. Pogovoriti se moramo o pridruženih boleznih, ki jih ženska ima, in ali prejema kakšno farmakološko zdravljenje. Če ženska v obdobju menopavznega prehoda sama ne spregovori o težavah v spolnosti, jo je glede na pogostost spolnih motenj v tem obdobju smiselno o tem povprašati. Najbolje je začeti pogovor z neposrednim vprašanjem, npr. »Številne ženske imajo v tem ob-

dobju težave v spolnosti, kako je z vami?« Pomembno je oceniti, kolikšno stisko ji težava povzroča. Stiska se lahko izraža kot zaskrbljenost, obžalovanje, krivda, izguba ali žalost *(23)*. Depresija je najpogostejša pridružena duševna motnja in je lahko posledica stiske. Nekateri antidepresivi poslabšajo spolno funkcijo, kot jo lahko tudi druga psihotropna zdravila, narkotiki, hormonski preparati, zdravila za srčno-žilni sistem, antihistaminiki, kemoterapevtiki ali psihoaktivne snovi (najpogosteje alkohol) *(22)*. Žensko je potrebno vprašati tudi o nevroloških, dermatoloških obolenjih, boleznih ščitnice, okužbah, preveriti je treba tudi presnovni status in vrednost prolaktina v krvi.

Klinični pregled naj bi obsegal splošni pregled ženske s tipanjem ščitnice, dojk, trebuha in oceno poraščenosti. Pri razširjenem ginekološkem pregledu pregledamo zunanje spolovilo (vulvo), preverimo klitoris, prisotnost zarastlin ali nepravilnosti v predelu malih in velikih sramnih ustnic ter zadnjika (anusa). Ocenimo kožo in prisotne kožne spremembe na vulvi. Ko nežno razširimo sramne ustnice, pogledamo sečnico, himenalni obroč, vestibulum nožnice in perinej. Pri bolečih spolnih odnosih naredimo še preizkus z vatirano palčko in s tipanjem ocenimo mišice medeničnega dna. S tipanjem ocenimo tudi zožitve introitusa, zarastline ali stopnjo vaginizma. Nadalje ocenimo tudi sluznico in izcedek iz nožnice, preverimo vse štiri stene in bimanualno tipamo maternični vrat, maternico in jajčnike.

Laboratorijski testi se v obravnavi spolnih motenj, povezanih z menopavznim prehodom, ne izvajajo, razen če na podlagi pregleda menimo, da ima ženska mogoče težave s ščitnico, neodkrito sladkorno bolezen, anemijo ali nas skrbi povišan prolaktin – takrat opravimo za to potrebne laboratorijske teste *(7)*. Raven testosterona v krvi je povezana s spolno željo in ne pa tudi z diagnozo spolne motnje *(24–27)*. Vrednost testosterona in SHBG v krvi se nadzoruje samo v primeru, če je bil predpisan testosteron *(22, 28)*.

Integrativna psihoseksualna terapija

Za uspešno zdravljenje spolnih motenj v obdobju menopavznega prehoda moramo v okviru biopsihosocialne in kulturološke obravnave za uspešno svetovanje ali zdravljenje poiskati dejavnike tveganja, sprožilne dejavnike ter dejavnike, ki motnjo vzdržujejo. Vsi so po izvoru lahko biološki, psihološki ali socialno-kulturološki.

Med biološke dejavnike tveganja štejemo: ginekološke oz. kirurške posege, prezgodnjo odpoved jajčnikov, endometriozo, iatrogeno povzročeno menopavzo (zaradi obojestranske ooforektomije, kemoterapije ali radioterapije) in endokrine dejavnike. Psihološki dejavniki tveganja so: prejšnje spolno življenje, telesna samopodoba, osebnostne značilnosti, zgodovina spolne zlorabe ali nasilja, afektivne motnje in načini reševanja konfliktov. Kontekstualni dejavniki tveganja pa so: etnična, kulturološka, verska pričakovanja in omejitve ter socialna podpora in omrežja posameznika *(29)*.

Ravno tako nas med sprožilnimi dejavniki zanimajo biološki (starost ob menopavzi, biološka in iatrogena menopavza, stopnja in resnost menopavznih simptomov, trenutne težave in zloraba zdravil) ter psihološki (partnerski odnos, spolne izkušnje, afektivne motnje, izguba partnerja). Med kontekstualnimi pa so pomembni: življenjski obremenilni dogodki, ločitev, partnerjeva nezvestoba, izguba ali smrt bližnjega, finančne težave in nedostopnost zdravstvene obravnave *(29)*.

Vzdrževalni dejavniki so lahko biološki, mednje štejemo spremembe po menopavzi (hormonske, žilne, mišične, nevrološke, imunološke), kontraindikacije za hormonsko zdravljenje, neustrezno hormonsko zdravljenje, farmakološko zdravljenje in zlorabo psihoaktivnih substanc. Poleg tega poznamo še psihološke (zaznavanje menopavznih sprememb, izguba spolnega zaupanja, različne razpoloženjske motnje, stres, splošno zdravstveno stanje partnerja ali njegove

težave v spolnosti) in kontekstualne vzdrževalne dejavnike (medosebni nesporazumi, pomanjkanje dostopa do oskrbe ipd.) *(29)*.

Razumevanje zgoraj opisane problematike je bistveno za izbiro primerne vrste psihoseksualne terapije. Tako npr. boleči spolni odnosi, ki izvirajo iz GSM, lahko vodijo v izogibanje spolni aktivnosti, kar posledično vodi do težav v partnerskem odnosu. V tem primeru je primarna izbira hormonsko zdravljenje v kombinaciji s psihoseksualnim svetovanjem. Poglobljena individualna psihoseksualna terapija s kognitivno-vedenjskimi tehnikami (vaje za desenzitizacijo, vaje za sproščanje mišic medeničnega dna, uporaba spolnih pripomočkov ipd.) je prva izbira, kadar gre pri bolečih spolnih odnosih za negativne miselne povezave z bolečino, zaskrbljenost in posledično izogibanje spolnim odnosom. V sedanjem času se kot oblika zdravljenja uveljavlja tudi čuječnost. Kadar so spolne težave nastale zaradi partnerskega nesoglasja (npr. pomanjkanje spolne želje kot rezultat nezadovoljstva s partnerjem), je priporočena partnerska psihoseksualna terapija *(7)*. Ena od pomembnih tehnik so vaje osredotočanja na občutke.

Zgoraj opisane oblike zdravljenja se uporabljajo tudi pri zdravljenju težav, kot so pomanjkanje želje po spolnosti ali vzburjenja in težave z orgazmom. Pri obravnavi se lotevamo tudi družbeno-kulturoloških dejavnikov *(30)*.

Lokalno zdravljenje

Za zdravljenje VVA se v prvi vrsti uporabljajo estrogeni nožnično, vlažilci in lubrikanti. V zadnjem času se za zdravljenje zmerne in resne disparevnije ob VVA raziskuje učinkovitost DHEA ob dnevnem dajanju v nožnico *(31)*. Obstaja veliko zanimanje za morebitno nožnično uporabo majhnih odmerkov testosterona za zdravljenje VVA, vendar učinkovitost in varnost še nista potrjeni *(32)*. Preliminarni podatki kažejo, da ponuja zdravljenje z mikroablativnim frakcioniranim CO_2 laserjem ali neablativnim nožničnim laserjem Erbium YAG možnost za izboljšanje hudih simptomov VVA po diagnozi karcinoma dojke *(33, 34)*. Potrebne pa bodo obsežne, s placebom nadzorovane randomizirane raziskave z dolgotrajnim spremljanjem varnosti in dodatnimi finančnimi analizami, preden bo laser mogoče šteti za učinkovito in varno zdravljenje *(7)*.

Sistemsko hormonsko zdravljenje

Zdravljenje z estrogeni in androgeni velja kot najbolj verjetno zdravljenje prihodnosti za ženske spolne motnje, zato na njih poteka največ raziskav. Predmet raziskav so tudi učinki DHEA, oksitocina in progesterona *(7)*. Sistemsko zdravljenje z estrogeni za blaženje simptomov menopavznega prehoda z izboljšanjem simptomov VVA poveča tudi žensko željo po spolnosti. Pri predpisovanju hormonskega nadomestnega zdravljenja se upoštevajo že uveljavljana priporočila Evropskega združenja za menopavzo in andropavzo (European Menopause and Andropause Society, EMAS) in Mednarodnega združenja za menopavzo (International Society of Menopause, ISM) *(4)*. Uporaba testosterona transdermalno v obliki kreme, obliža ali gela izboljša spolno zadovoljstvo pri ženskah s stisko zaradi zmanjšane želje po spolnosti *(28, 35)*. Transdermalno uporabljan testosteron poveča zmanjšano željo po spolnosti pri ženskah v naravni ali kirurški pomenopavzi, ki ne uporabljajo hormonskega nadomestnega zdravljenja, pa tudi pri ženskah, ki uporabljajo sistemski estrogen s progesteronom ali brez njega. Kljub znani učinkovitosti testosterona so dolgoročni podatki o njegovi varnosti omejeni. Glavna omejitev pri predpisovanju je, da ni na voljo oblike testosterona za uporabo pri ženskah, z moškimi oblikami hormona pa je možnost predoziranja in posledične virilizacije velika. Če predpišemo testosteron, stopnja prostega testosterona v krvi ne sme presegati normalne vrednosti testosterona pred menopavzo. Po pripo-

ročilih naj bi se vrednost prostega testosterona v krvi nadzirala tri tedne po začetku zdravljenja in nato rutinsko vsakih šest mesecev s titriranjem odmerka, če ta presega zgornjo mejo. Ženski je potrebno razložiti, da se zdravljenje obravnava kot poskusno in da se učinki pojavijo šele po štirih do šestih tednih zdravljenja, zdravljenje pa je treba prekiniti, če ni izboljšanja po šestih mesecih *(28)*. Pregled kliničnih raziskav o sistemski uporabi DHEA pri ženskah z adrenalno insuficienco in ostalih ni pokazal učinka na spolno funkcijo *(36, 37)*. DHEA zato sistemsko ni indiciran za zdravljenje pomanjkanja želje po spolnosti in vzburjenja. Oksitocin izboljša čustveno odzivnost in socialno vedenje, ampak ni učinkovit pri zdravljenju ženskih spolnih motenj. Trenutno ni raziskav, ki bi dokazale učinkovitost uporabe progesterona *(38)*.

Sistemsko nehormonsko zdravljenje

Ospemifen, selektivni modulator estrogenskih receptorjev, je sistemsko nehormonsko zdravilo, ki izboljša boleče spolne odnose zaradi VVA, saj lokalno deluje kot estrogen. Preliminarni rezultati randomizirane, s placebom kontrolirane raziskave, izmerjene z Indeksom ženske spolne funkcije (angl. *Female Sexual Function Index*) pri pomenopavznih ženskah z VVA, kažejo, da ospemifen lahko izboljša spolno funkcijo s povečanjem želje po spolnosti, vzburjenja, vlažnosti nožnice, orgazma, spolnega zadovoljstva in omili bolečino med spolnimi odnosi *(39)*.

Flibanserin je trenutno odobreno zdravilo pri ameriški Agenciji za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) samo za zdravljenje pomanjkanja želje po spolnosti pri predmenopavznih ženskah, ne pa tudi za zdravljenje pomenopavznih žensk. Zdravilo je osrednje delujoči multifunkcionalni agonist in antagonist serotonina, ki se dnevno zaužije peroralno v dozi 100 mg. V praksi se uporabljata še dva antidepresiva, in sicer bupropion, ki naj bi izboljšal vzburjenje in orgazem, ter buspiron, ki naj bi pri depresivnih ženskah izboljšal spolno funkcijo, vendar nimata indikacije za zdravljenje ženskih spolnih motenj *(7)*.

ZAKLJUČKI

Dobro spolno zdravje v srednjem življenjskem obdobju izboljša kakovost življenja ženske in para. V obdobju menopavznega prehoda številne ženske trpijo zaradi zmanjšane želje po spolnosti, nezadostnega vzburjenja, motenj orgazma in bolečih spolnih odnosov, ki so posledica VVA. Biopsihosocialno in kulturološka obravnava spremenljivih dejavnikov, ki vplivajo na spolno motnjo, z začetnim psihoseksualnim svetovanjem omogoča spremembo potencialno spremenljivih dejavnikov. Če so težave dolgotrajne in intenzivne, se odločamo za integrativno psihoseksualno terapijo ženske ali para. Uporabljajo se različne kognitivno-vedenjske tehnike in čuječnost. Opisanemu zdravljenju je v večini primerov dodano hormonsko ali nehormonsko zdravljenje glede na izražene težave v obdobju menopavznega prehoda.

Lokalna nožnična uporaba estrogenov ali DHEA velja za učinkovito zdravljenje bolečih spolnih odnosov zaradi VVA. Testosteron, uporabljen transdermalno, je učinkovit pri zdravljenju zmanjšane želje po spolnosti z izraženo stisko. Nujno potrebujemo odobrene testosteronske pripravke za zdravljenje zmanjšane ženske želje po spolnosti v obdobju med menopavzo in po njej.

LITERATURA

1. Dennerstein L, Lehert P, Burger H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. Fertil Steril. 2005; 84 (1): 174–80.
2. Burger H. The menopausal transition – endocrinology. J Sex Med. 2008; 5 (10): 2266–73.
3. Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. Mayo Clin Proc. 2017; 92 (12): 1842–9.
4. Damsted Petersen C. Female sexual function in midlife. In: Reisman Y, Ports H, Lowenstein L, et al., eds. The ESSM manual of sexual medicine, 2nd ed. Amsterdam: Medix; 2015. p. 962–81.
5. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2005; 105 (5 Pt 1): 944–52.
6. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertil Steril. 2002; 77 (4): 660–5.
7. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. Climacteric. 2018; 21 (5): 415–27.
8. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 1999; 281 (6): 537–44.
9. Gallicchio L, Schilling C, Miller SR, et al. Correlates of sexual functioning among mid-life women. Climacteric. 2007; 10 (2): 132–42.
10. Dennerstein L, Lehert P. Women's sexual functioning, lifestyle, mid-age, and menopause in 12 European countries. Menopause. 2004; 11 (6 Pt 2): 778–85.
11. Dennerstein L, Dudley EC, Guthrie JR. Predictors of declining self-rated health during the transition to menopause. J Psychosom Res. 2003; 54 (2): 147–53.
12. Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). Menopause. 2006; 13 (1): 46–56.
13. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? Fertil Steril. 2001; 76 (3): 456–60.
14. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there an association between menopause status and sexual functioning? Menopause. 2000; 7 (5): 297–309.
15. Nappi RE, Nijland EA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 137 (1): 10–6.
16. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. Climacteric. 2012; 15 (1): 36–44.
17. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. Climacteric. 2018; 21 (3): 286–91.
18. Thomas HN, Thurston RC. A biopsychosocial approach to women's sexual function and dysfunction at midlife: a narrative review. Maturitas. 2016; 87: 49–60.
19. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, et al. Prevalence and predictors of low sexual desire, sexually related personal distress, and hypoactive sexual desire dysfunction in a community-based sample of midlife women. J Sex Med. 2017; 14 (5): 675–86.
20. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, et al. Hypoactive sexual desire dysfunction in community-dwelling older women. Menopause. 2017; 24 (4): 391–9.
21. Leon P, Chedraui P, Hidalgo L, et al. Perceptions and attitudes toward the menopause among middle aged women from Guayaquil, Ecuador. Maturitas. 2007; 57 (3): 233–8.
22. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health process of care for management of hypoactive sexual desire disorder in women. Mayo Clin Proc. 2018; 93 (4): 467–87.
23. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions. Part II. J Sex Med. 2016; 13 (12): 1888–906.
24. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? J Sex Med. 2015; 12 (2): 358–73.
25. Randolph JF, Jr, Zheng H, Avis NE, et al. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (1): 258–66.

26. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. Menopause. 2009; 16 (6): 1139–48.
27. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, et al. Hypoactive sexual desire disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. Mayo Clin Proc. 2017; 92 (1): 114–28.
28. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (10): 3489–510.
29. Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. J Sex Med. 2005; 2 Suppl 3: 133–45.
30. Goldstein I, Clayton AH, Goldstein AT, et al. Textbook of female sexual function and dysfunction: diagnosis and treatment. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2018.
31. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. Climacteric. 2015; 18 (4): 590–607.
32. Bell RJ, Rizvi F, Islam MR, et al. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. Menopause. 2018; 25 (6): 704–9.
33. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO_2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Menopause. 2018; 25 (1): 21–8.
34. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. Climacteric. 2015; 18 (5): 757–63.
35. Davis SR, Worsley R, Miller KK, et al. Androgens and female sexual function and dysfunction – findings from the Fourth International Consultation of Sexual Medicine. J Sex Med. 2016; 13 (2): 168–78.
36. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (10): 3676–81.
37. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: the benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (10): 3536–42.
38. Worsley R, Santoro N, Miller KK, et al. Hormones and female sexual dysfunction: beyond estrogens and androgens – findings from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med. 2016; 13 (3): 283–90.
39. Constantine G, Graham S, Portman DJ, et al. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. Climacteric. 2015; 18 (2): 226–32.



17ß – estradiol, transdermalno pršilo za hormonsko nadomestno zdravljenje

ISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

enzetto 1,53 mg/razpršek, transdermalno pršilo, raztopina

estava zdravila: Z vsakim razpškom nanesemo 90 mikrolitrov transdermalnega pršila, ki vsebuje 1,53 mg estradiola (kar ustreza 1,58 mg estradiola emihidrata). **Terapevtske indikacije:** Sekvenčno hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za odpravljanje simptomov pomanjkanja estrogena pri enskah v pomenopavzi (pri ženskah z maternico ali brez nje, pri katerih je od zadnje menstruacije pretekla vsaj 6 mesecev, ali pri kirurško povzročeni nenopavzi). Izkušnje pri zdravljenju žensk, starejših od 65 let, so omejene. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Zdravilo Lenzetto se uporablja enkrat dnevno; bodisi kot monoterapija bodisi kot kontinuirano sekvenčno zdravljenje (kadar se ga kombinira s progestagenom). Začetni odmerek je en razpršek enkrat na dan na suho in zdravo kožo podlakti. Odvisno od klinične odziva se odmerek lahko poveča na dva razpška na dan na podlakti. ovečanje odmerka mora biti odvisno od izraženosti simptomov menopavze pri ženski in se ga lahko izvede šele po najmanj 4 tednih neprekinjenega dravljenja z zdravilom Lenzetto. Največji dnevni odmerek znaša tri razpške (4,59 mg/dan) na podlakti. Bolnice, ki težko nanesejo predpisani odmerek na azlična mesta iste podlakti, ki se med seboj ne smejo prekrivati, lahko zdravilo nanesejo na drugo podlaket ali na predele na notranji strani stegna. Pri začetnem in nadaljevanju zdravljenja simptomov, povezanih s pomenopavzo, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, zdravljenje pa je treba imprej zaključiti. Stanje je treba ponovno ocenjevati v rednih časovnih presledkih (npr. v 3 do 6-mesečnih časovnih presledkih). *Pri ženskah, ki imajo maternico:* Pri ženskah z intaktno maternico je treba ob zdravilu dodatno uporabljati še progestagen, ki je odobren kot dodatek zdravljenju z estrogenom v hemi neprekinjenega sekvenčnega odmerjanja: estrogen se uporablja neprekinjeno. V vsakem 28-dnevnem ciklusu se vsaj 12 do 14 dni zapored dodatno uporablja še progestagen. V obdobju, v katerem se estrogen uporablja skupaj s progestagenom, lahko pride do odtegnitvene krvavitve. Nov 28-dnevni ciklus zdravljenja se začne brez premora: *Pri ženskah brez maternice:* Razen v primeru predhodno diagnosticirane endometrioze, dodatna uporaba progestagena ri ženskah brez maternice ni priporočljiva. V primeru, da je bil odmerek izpuščen, mora bolnica pozabljeni odmerek izpustiti in uporabiti naslednji odmerek ob običajnem času. Izpustitev odmerka lahko poveča verjetnost pojava vmesnih krvavitev in pojava kapljic krvi. Način uporabe: Vsebnik je pri pršenju treba držati v pokončnem in navpičnem položaju. Pred prvo uporabo novega nástavka je treba pršilo ustrezno pripraviti za uporabo s trikratno razprštvijo v okrovček. Dnevni odmerek je en razpršek na notranji del podlakti. Če sta kot dnevni odmerek predpisana dva ali trije razprški, se jih nanese na sosednji, neprekrivajoči se površini na notranji strani roke med komolcem in zapestjem. Razpršek se približno 2 minuti pusti, da se posuši. Ženska naj mesto nanosa prekrije z oblačilom, če obstaja možnost, da pride druga oseba v stik s to površino po tem, ko se je pršilo posušilo. Mesta nanosa se še 60 minut ne sme amivati. Treba je preprečiti, da bi otroci prišli v stik s površino roke, kamor je bilo napršeno zdravilo Lenzetto. Treba je preprečiti, da bi hišne živali lizale ali se dotaknila roke na mestu, kjer je bilo napršeno zdravilo Lenzetto. Uporaba sredstev za zaščito pred soncem: Če ženske uporabijo sredstva za zaščito pred soncem T uro po uporabi zdravila Lenzetto, to lahko zmanjša absorpcijo zdravilne učinkovine. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, obstoječi rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem, znani ali domnevni od estrogena odvisni maligni tumorji ali sum nanje (npr. rak endometrija), diagnostično nepojasnjena krvavitev iz spolovil, neotravljena hiperplazija endometrija, predhodna ali obstoječa venska trombembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija), znane trombembolične motnje (npr. pomankanje proteina C, proteina S, ali antitrombina), aktivno ali nedavno tromboembolično obolenje arterij (npr. angina pektoris, miokardni infarkt), akutno obolenje jeter ali obolenje jeter v anamnezi, dokler se kazalci delovanja jeter ne vrnejo na normalne vrednosti, porfirija. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se HNZ lahko uporablja samo kadar ti simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj enkrat letno skrbno oceniti tveganja in koristi, HNZ pa se sme nadaljevati le dokler so koristi večje od tveganj. Pred začetkom zdravljenja s HNZ, oziroma pred njegovo ponovno uvedbo, je treba pridobiti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Stanja, pri katerih je potreben nadzor: Leiomiomi (fibromi v maternici) ali endometrioza, dejavniki tveganja za pojav trombemboličnih motenj, dejavniki tveganja za pojav od estrogena odvisnih tumorjev, npr. rakavo obolenje dojk v prvem sorodstvenem kolenu, hipertenzija, bolezni jeter (npr. adenom jeter), sladkorna bolezen s prizadetostjo ži ali brez nje, žolčni kamni (holelitiaza), migrena ali (hud) glavobol, sistemski eritematozni lupus, hiperplazija endometrija v anamnezi, epilepsija, astma, otoskleroza. Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja: zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter, pomembno zvišanje krvnega tlaka, nov začetek pojavljanja glavobola migrenskega tipa, nosečnost. Hiperplazija in rak endometrija: Če se estrogeni samostojno uporabljajo dalj!e časovno obdobje, je pri ženskah z intaktno maternico tveganje za pojav hiperplazije in raka endometrija povečano. Rak dojk: Skupni podatki nakazujejo povečano tveganje za pojav raka dojk pri ženskah, ki se zdravijo s kombiniranim estrogensko-progestagenskim in morda tudi med samo estrogenskim HNZ, kar je odvisno od trajanja HNZ. Tveganje za raka dojke je pri ženskah, ki prejemajo kombinirano estrogensko-progestagensko HNZ, večje. To tveganje postane opazno po približno 3 letih HNZ. Venska trombembolija: HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za pojav venske trombembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Verjetnost za pojav takega dogodka je večja v prvem letu HNZ kot pa pozneje. Če do pojava VTE pride po začetku zdravljenja, je treba z uporabo zdravila prenehati. Koronarna bolezen srca (KBS): Relativno tveganje za pojav KBS med uporabo kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ je nekoliko povečano. Ishemična možganska kap: Kombinirano estrogensko-progestagensko in samo estrogensko zdravljenje je povezano z do 1,5-krat povečanim tveganjem za pojav ishemične možganske kap. Motnje vida: Poročali so o trombozi ži v mrežnici pri ženskah, ki so prejemale estrogene. V primeru, da pride do nenadne delne ali popolne izgube vida ali nenadnega eksoftalmusa, dvojnega vida ali migrene, je treba takoj prenehati z zdravljenjem, dokler ni opravljen pregled. Druga stanja: Estrogeni lahko povzročijo zadrževanje tekočine, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno spremljati. Ženske s predhodno prisotno hipertrigliceridemijo je treba med nadomeščanjem estrogena oziroma med nadomestnim hormonskim zdravljenjem skrbno spremljati. Pediatrična populacija: Zdravnik mora biti pozoren na možnost nenamernega sekundarnega izpostavljanja zdravilu Lenzetto. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja pri zdravilu Lenzetto niso izvedli. S transdermalno uporabo se izognemo vplivu prvega prehoda preko jeter, s tem pa bi bil vpliv induktorjev encimov na transdermalno uporabljeno HNZ z estrogeni (in progestageni) morda lahko manj izražen kot pri peroralni uporabi hormonov. Klinično lahko okrepljeno presnavljanje estrogenov in progestagenov zmanjša njihov učinek in vpliva na krvavitve iz maternice. **Nosečnost in dojenje:** Uporaba zdravila Lenzetto med nosečnostjo in dojenjem ni indicirana. **Neželeni učinki:** Pogosti: Glavobol, bolečine v trebuhu, slabost, kožni izpuščaji, pruritus, maternične/vaginalne krvavitve, vključno s pojavom kapljic krvi, metroragija, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase. Občasni: Preobčutljivostna reakcija, depresivno razpoloženje, nespečnost, omotica, vrtoglavica, motnje vida, palpitacije, hipertenzija, diska, dispepsija, rodomi eritem, kopivnica, draženje kože, mialgija, bolečine v dojkah, občutljivost dojk, spremenjena barva dojk, izcedek iz dojk, polip materničnega vratu, hiperplazija endometrija, cista na jajčnikih, vaginalna okužba, povečana raven gama-glutamiltransferaze, zvišana raven holesterola v krvi, edem, aksilarna bolečina. Redki: Anksioznost, zmanjšan libido, povečan libido, migrena, nepreнašanje kontaktnih leč, napenjanje, bruhanje, hirzutizem, akne, mišični krči, dismenoreja, sindrom, podoben predmenstrualnemu sindromu, povečanje prsi, utrujenost. **Način izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Gedeon Richter Plc., H-1103 Budimpešta, Gyömrői út 19-21, Madžarska. **Datum zadnje revizije besedila:** 27/07/2017 **Dodatne informacije:** Gedeon Richter d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana; telefon: 01 430 50 50, telefaks: 08 205 68 75; e-naslov: info@richter.si. Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Več bolnikov s PASM nadaljuje zdravljenje z zdravilom BETMIGA™ kot z antimuskariniki[1]



SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Betmiga™
mirabegron

IME ZDRAVILA: Betmiga 25 mg in 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem. **SESTAVA ZDRAVILA:** Ena tableta vsebuje 25 mg ali 50 mg mirabegrona. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Simptomatsko zdravljenje urgentne mikcije, večje pogostnosti mikcij in/ali urgentne inkontinence, ki se lahko pojavijo pri odraslih bolnikih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek pri odraslih (vključno s starejšimi bolniki) je 50 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2 ali bolnikih, ki potrebujejo hemodializo) ali s hudo okvaro jeter (ChildPugh C) zdravilo Betmiga ni raziskano, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Varnost in učinkovitost mirabegrona pri otrocih do 18. leta starosti še nista bili dokazani. Način uporabe: Tableto je treba vzeti s tekočino, jo celo pogoltniti in se je ne sme zgristi, prelomiti ali zdrobiti. Vzame se jo lahko s hrano ali brez nje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Bolniki s hudo neobvladano hipertenzijo (sistolični krvni tlak ≥ 180 mmHg in/ali diastolični krvni tlak ≥ 110 mmHg). **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Okvara ledvic: Zdravilo Betmiga ni raziskano pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (GFR < 15 ml/min/1,73 m2 in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo), zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m2) so na voljo omejeni podatki; na podlagi farmakokinetične študije je pri tej populaciji bolnikov priporočeno znižanje odmerka na 25 mg. Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m2), ki sočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A. Okvara jeter: Zdravilo ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C), zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B), ki sočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A. Hipertenzija: Mirabegron lahko povzroči povišanje krvnega tlaka. Krvni tlak je potrebno izmeriti pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem z mirabegronom zlasti pri bolnikih s hipertenzijo. Podatkov pri bolnikih s stopnjo hipertenzije 2 (sistolični krvni tlak ≥ 160 mmHg in/ali diastolični krvni tlak ≥ 100 mmHg) je malo. Bolniki s prirojenim ali pridobljenim podaljšanjem intervala QT: V kliničnih študijah s terapevtskimi odmerki zdravilo Betmiga ni pokazalo klinično značilnega ustreznega podaljšanja intervala QT. Ker bolniki z anamnezo podaljšanja intervala QT ali bolniki, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, niso bili vključeni v te študije, učinek mirabegrona pri teh bolnikih ni znan. Pri predpisovanju mirabegrona tem bolnikom je potrebna previdnost. Bolniki z obstrukcijo sečnega mehurja in bolniki, ki jemljejo antimuskarinike za zdravljenje PASM: V obdobju trženja so pri bolnikih z obstrukcijo iztoka iz sečnega mehurja (BOO – bladder outlet obstruction), ki so jemali mirabegron, in pri bolnikih, ki so sočasno z antimuskariniki za zdravljenje PASM jemali mirabegron, poročali o zastoju urina. V kontrolirani klinični študiji pri bolnikih z obstrokcijo iztoka iz sečnega mehurja , zdravljenih z zdravilom Betmiga, ni bilo dokazanega povečanega zadrževanja urina; vendar pa je treba pri bolnikih s klinično pomembno obstrokcijo iztoka iz sečnega mehurja zdravilo Betmiga uporabljati previdno. Zdravilo Betmiga je potrebno uporabljati previdno tudi pri bolnikih, ki jemljejo antimuskarinska zdravila za zdravljenje PASM. **NOSEČNOST:** O uporabi zdravila pri nosečnicah je malo podatkov. Uporaba zdravila med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **DOJENJE:** Zdravila se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati. **PLODNOST:** Vpliv zdravila na plodnost pri človeku ni ugotovljen. **NEŽELENI UČINKI:** Povzetek varnostnih značilnosti: Varnost zdravila so ocenili pri 8433 bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem. Od teh jih je 5648 prejelo vsaj en odmerek mirabegrona v fazi kliničnega programa 2./3. faze, 622 bolnikov pa je zdravilo Betmiga prejemalo vsaj 1 leto (365 dni). V treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze je 88 % bolnikov dokončalo zdravljenje s tem z zdravilom; 4 % bolnikov so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih. Najpogostejša neželena učinka poročana med uporabo 50 mg zdravila Betmiga v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze sta bila tahikardija in okužbe sečil. Pri bolnikih, ki so prejemali 50 mg zdravila Betmiga, je bila pogostnost tahikardije 1,2 %. Tahikardija je povzročila prekinitev zdravljenja pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s 50 mg zdravila Betmiga. Pri bolnikih, ki so prejemali 50 mg zdravila Betmiga, je bila pogostnost okužb sečil 2,9 %. Okužbe sečil niso povzročile prekinitve zdravljenja pri nobenem od bolnikov, zdravljenih s 50 mg zdravila Betmiga. Resni neželeni učinek je bila atrijska fibrilacija (0,2 %). Neželeni učinki, opaženi med 1-letno (dolgoročno) študijo, kontrolirano z zdravilno učinkovino (antimuskarinik), so bili podobne vrste in podobno izraziti kot neželeni učinki, opaženi v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. **Neželeni učinki, opaženi z mirabegronom v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze:** Infekcijske in parazitske bolezni: *pogosti:* okužba sečil; občasni: okužba nožnice, cistitis. Psihiatrične motnje: *neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):* nespečnost*. Bolezni živčevja: *pogosti:* glavobol*, vrtoglavica*. Očesne bolezni: *redki:* edem vek. Srčne bolezni: *pogosti:* tahikardija; *občasni:* palpitacije, atrijska fibrilacija. Žilne bolezni: *zelo redki:* hipertenzivna kriza*. Bolezni prebavil: *pogosti:* navzea*, zaprtje*, driska*; *občasni:* dispepsija, gastritis; *redki:* edem ustnic. Bolezni kože in podkožja: *občasni:* urtikarija, izpuščaj, makularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbenje; *redki:* levkocitoklastični vaskulitis, purpura, angioedem*. Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: *občasni:* oteklost sklepov. Bolezni sečil: *redki:* zastajanje urina*. Motnje reprodukcije in dojk: *občasni:* vulvovaginalni pruritus. Preiskave: *občasni:* zvišan krvni tlak, zvišanje GGT, zvišanje AST, zvišanje ALT. *opazili so jih v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, www.jazmp.si. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, Nizozemska **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Rp **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 09/2017 **Pred predpisovanjem, prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

Lokalni kontakt za specifična vprašanja o zdravilih družbe Astellas: medinfo.AB@astellas.com

Lokalni kontakt za poročanje varnostnih informacij: farmakovigilanca.si@astellas.com

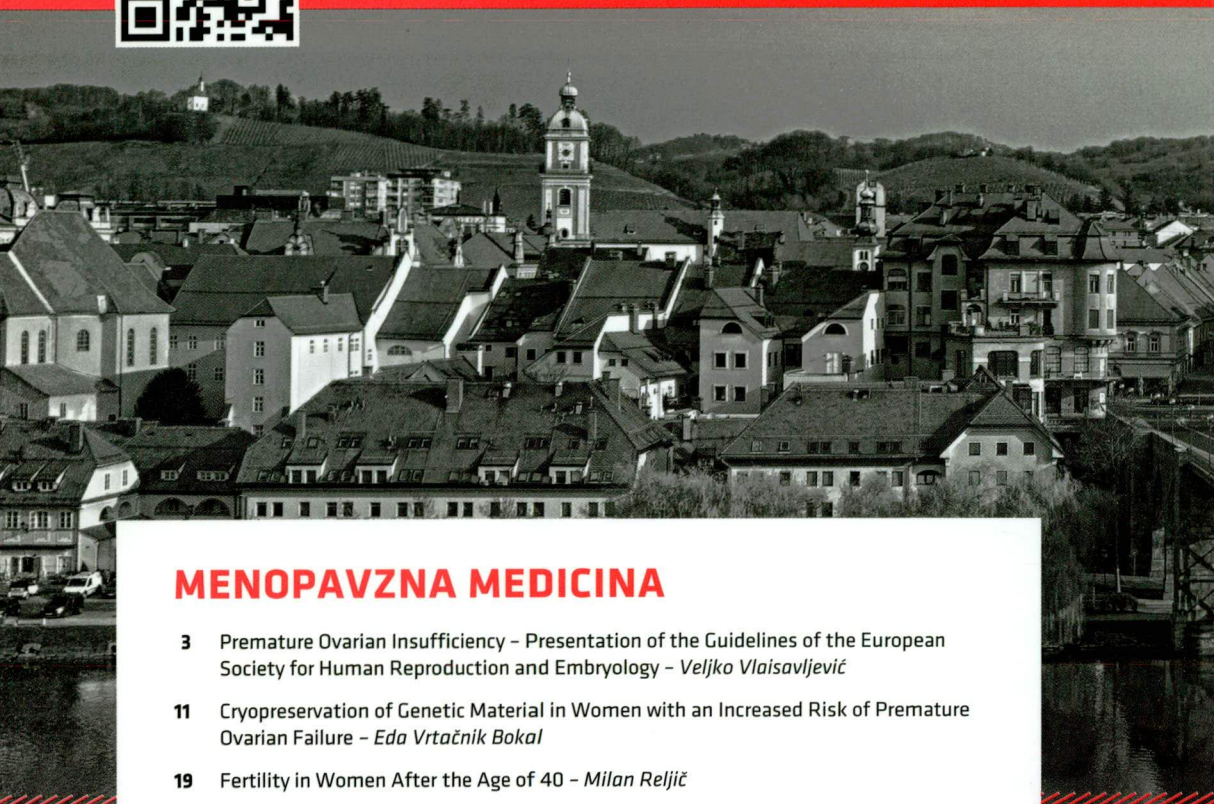
Literatura: 1. Chapple CR et all. Eur Urol 2017;72:389-99.

Datum priprave: januar 2019
BET/19/0011/AB
Astellas Pharma d.o.o,
Šmartinska 53, Ljubljana

astellas



Bayer



MENOPAVZNA MEDICINA

3 Premature Ovarian Insufficiency – Presentation of the Guidelines of the European Society for Human Reproduction and Embryology – *Veljko Vlaisavljević*

11 Cryopreservation of Genetic Material in Women with an Increased Risk of Premature Ovarian Failure – *Eda Vrtačnik Bokal*

19 Fertility in Women After the Age of 40 – *Milan Reljič*

29 Contraception in Perimenopause – *Bojana Pinter*

39 Hormonal Treatment and Menopause – How to Incorporate Global Guidelines into the Slovenian Framework? – *Damir Franić*

51 Non-hormonal and Alternative Management of Menopausal Symptoms – *Tinkara Srnovršnik*

59 Obesity and Menopause – *Mojca Jensterle Sever*

65 Skeleto-muscular Diseases and Menopause – *Tomaž Kocjan*

75 Endometrium and Hormonal Treatment in Perimenopause and Menopause – *Jure Knez*

83 Cardiovascular Diseases in Menopause – *Jovana Nikolajević Starčević, Mišo Šabovič*

95 Hormonal Replacement Therapy and Cardiovascular Disease – *Mišo Šabovič, Jovana Nikolajević Starčević*

103 Menopausal Hormone Therapy and Cancer Risk – *Ksenija Geršak*

109 Urogynecology in Menopause – *Matija Barbič*

117 Laser Treatment of Stress Urinary Incontinence and Urogenital Atrophy – *Adolf Lukanović*

123 Sexuality Over the Menopausal Transition – *Gabriela Simetinger*