

Pregledni prispevek/Review article

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE PO MENOPAVZI IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI: DEJSTVA IN DILEME

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN POSTMENOPAUSE AND CARDIOVASCULAR DISEASES: FACTS AND DILEMMAS

Branka Žegura,¹ Barbara Gužič-Salobir²

¹ Oddelek za splošno in urološko ginekologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Izveček

Izhodišča *Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) po menopavzi ima lahko pozitiven ali negativen učinek na srčno-žilni sistem. Pozitiven vpliv predstavlja ugoden učinek HNZ na presnovo lipidov, krvnega sladkorja in inzulina, kot tudi ugoden neposreden vpliv na arterijsko žilno steno pri zaviranju procesa ateroskleroze. Negativen vpliv je povezan s prehodnim spodbujanjem koagulacije in neugodnim učinkom na preoblikovanje žilne stene, kar je odvisno od odmerka hormonov HNZ. Izsledki opazovalnih raziskav kažejo na ugoden vpliv HNZ na pojavnost srčno-žilnih bolezni (SŽB), kar ni v soglasju s kasnejšimi randomiziranimi kliničnimi raziskavami. Glavna razlika med obema vrstama raziskav je v starosti. Preiskovanke, ki so sodelovale v opazovalnih raziskavah, so bile v povprečju za več kot 10 let mlajše od tistih, ki so sodelovale v randomiziranih raziskavah. Ponovne analize Women's Health Initiative so pokazale trend zaščitnega vpliva na srčno-žilni sistem tudi pri mlajši starostni skupini.*

Zaključki *HNZ ni indicirano za preprečevanje SŽB pri ženskah po menopavzi. HNZ pri ženskah v perimenopavzi ali zgodaj po menopavzi, ki imajo menopavzne težave, so ob začetku HNZ mlajše od 60 let in so manj kot 10 let od menopavze, tveganja za SŽB ne poveča, morda celo zmanjša tveganje za koronarno bolezen srca.*

Ključne besede *menopavza; hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ); srčno-žilne bolezni; opazovalne raziskave; randomizirane raziskave*

Abstract

Background *Hormonal replacement therapy (HRT) after menopause can affect cardiovascular system in a positive and negative way. Positive effects are exerted through estrogenic action on metabolic risk factors, such as lipids, glucose and insulin metabolism, as well as direct arterial effects, reducing atherogenesis. Negative effects are dose-dependent transient increase in coagulation activation and adverse vascular remodelling. Observational studies suggested that HRT might have a beneficial effect on the incidence of coronary heart disease, which is not in line with later randomized clinical trials. The main difference between both types of the studies is that participants in observational trials were in their fifties and in average ten years younger compared to randomized trials. Post-hoc analysis of the Women's Health Initiative trial found a trend toward cardioprotective HRT in younger patients.*

Conclusions *HRT is currently not recommended for the primary coronary prevention. But in women with menopausal symptoms, which are at the initiation of HRT younger than 60 years and are*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Branka Žegura, Oddelek za splošno in urološko ginekologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

less than 10 years after menopause, HRT does seem not to increase cardiovascular events. Initiation of HRT early after menopause may reduce cardiovascular risk.

Key words

menopause; hormone replacement therapy (HRT); cardiovascular diseases; observational studies; randomized clinical trials

Uvod

Srčno-žilne bolezni (SŽB) naraščajo s staranjem pri obeh spolih. Po menopavzi se oblevnost in umrljivost zaradi SŽB pri ženskah še poveča. Koronarna bolezen srca je tako glavni vzrok smrti žensk v razvitem svetu in v primerjavi z moškimi umirajo ženske zaradi SŽB v višji starosti.¹ Izguba ovarijske funkcije prinaša s seboj določene nove metabolične nevarnosti in neugodne spremembe v funkciji žilne stene.² Opazovalne raziskave so nakazale ugoden vpliv hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) pri primarni in sekundarni preventivi SŽB.^{3,4} Nevarnost za SŽB se je pri uporabnicah HNZ zmanjšala v povprečju za 40 %. Podobne so ugotovitve tudi določenih randomiziranih raziskav pri zdravih ženskah po menopavzi.⁵ Velika randomizirana s placebom kontrolirana raziskava tega ugodnega vpliva HNZ na pojavnost SŽB pri ženskah po menopavzi ni potrdila. To je povzročilo spremembo v pogledih na vlogo HNZ pri preprečevanju SŽB.⁶

Vpliv HNZ na nevarnosti za SŽB

HNZ lahko deluje zaščitno na srčno-žilni sistem preko različnih mehanizmov.⁷ Vpliv na lipide in lipoproteine, ki so pomembni v procesu ateroskleroze, je odvisen od odmerka in vrste estrogena in njemu dodanega progestagena ter od načina dodajanja obeh hormonov. Peroralno zaužiti estrogeni znižajo LDL holesterol in so glede tega učinkovitejši od transdermalnih. Prav tako bolj povečajo HDL holesterol v primerjavi s transdermalnim estradiolom.⁸ Povečanje HDL holesterola izniči dodatek bolj androgenega progestagena.⁹ Transdermalni estradiol znižuje raven trigliceridov, peroralni pa neželjeno povečuje. Dodatek bolj androgenega progestagena prepreči povišanje ravni trigliceridov.⁹ HNZ lahko zniža raven lipoprotein(a), povzroči spremembe v velikosti in odstranjevanju LDL delcev ter zmanjša njihovo oksidacijo. Vpliv HNZ na lipide in lipoproteine je na splošno ugoden. Estrogeni vplivajo na presnovo glukoze, saj povečajo izločanje inzulina iz trebušne slinavke, povečajo tudi občutljivost na inzulini in odstranjevanje inzulina. Bolj androgeni progestageni temu vplivu nasprotujejo.¹⁰ Estrogeni preprečujejo centralno (androidno) razporeditev maščobnega tkiva, ki je značilna za pomenopavzo, in imajo zato ugoden vpliv na razporeditev telesnih maščob.¹¹

Estrogeni vplivajo na hemostazo z enakomernim povečevanjem koagulacijske in fibrinolitične aktivnosti, v visokih odmerkih pa delujejo prokoagulantno.¹² Estrogeni imajo neposreden vpliv na arterijsko žilno steno s tem, da vplivajo na endotel, ionske kanalčke in sistem renin-angiotenzin-aldosteron.¹³ V fizioloških

odmerkih ugodno vplivajo na preoblikovanje žilne stene, v prevelikih odmerkih imajo lahko neželeni vpliv in povzročijo napredovanje in nestabilnost aterosklerotične lehe.¹⁴ Peroralni estrogeni imajo večji učinek na presnovo jeter, zaradi tega imajo večji provnetni vpliv v primerjavi s transdermalnim estradiolom. Estrogenom dodan progestagen zmanjšuje ta pojav.¹⁵

Klinične raziskave o vplivu HNZ na SŽB**Opazovalne raziskave**

Objavljenih je bilo več kot 30 opazovalnih raziskav o vplivu HNZ na SŽB.^{16, 17} Ugotovili so, da je jemanje estrogenov brez ali s progestagenom povezano s pomembno manjšim pojavljanjem koronarne bolezni srca. Pri opazovalnih raziskavah je potrebno upoštevati možnost pristranosti, saj so uporabnice HNZ bolj ozaveščene o zdravem načinu življenja in nevarnostih za SŽB v primerjavi z neuporabnicami. Največja izmed opazovalnih raziskav, Nurses Health Study, je ugotovila približno 40 % znižanje SŽB kmalu po začetku in še po desetih letih zdravljenja. Zaščitni vpliv HNZ na srčno-žilni sistem je večji pri ženskah, ki so začele z jemanjem v obdobju menopavze, v primerjavi s tistimi, ki so pričele s HNZ 10 ali več let po menopavzi. Ugoden vpliv so ugotovili tudi pri ženskah z znano koronarno boleznijo.³

Bazične randomizirane raziskave

Rezultati številnih bazičnih raziskav ter raziskav na živalih kažejo na ugoden vpliv HNZ na številne činitele ateroskleroze. Pri opicah po kirurški menopavzi so potrdili 70-odstotno zmanjšanje aterosklerotičnih plakov v koronarnih arterijah pri takojšnjem nadomeščanju estrogenov kljub aterogeni dieti. Zaščitnega vpliva estrogenov na koronarne arterije pa ni bilo, če so opice najprej 2 leti hranili z aterogenimi živili in šele nato nadomeščali estrogene.¹⁸ Ti rezultati potrjujejo možnost ugodnega vpliva estrogenov pri začetni aterosklerozi, ki ga ni v primeru kasnejšega nadomeščanja estrogenov, ko je ateroskleroza že napredovala. V obdobju okrog menopavze imajo ženske še relativno zdrave arterije, s časom pa proces ateroskleroze napreduje in ugoden vpliv estrogenov se izgubi. Ko so zgodaj po menopavzi pri uporabnicah estrogenov primerjali vpliv estrogena in placeba na arterijsko žilno steno, so ugotovili manjše povečanje debeline intime in medije karotidnih arterij.⁴ Ko so podobni skupini žensk sledili 15 let, so pri uporabnicah estrogenov ugotovili manj kalcifikacij aorte in manjšo umrljivost zaradi SŽB v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.¹⁹

Randomizirane raziskave

Glavni randomizirani, s placebom kontrolirani klinični raziskavi o vplivu HNZ na SŽB, sta Heart Estrogen Progestin Replacement Study (HERS) in Women Health Initiative (WHI).²⁰⁻²² V letu 1998 objavljeni raziskavi HERS je sodelovalo 2.763 bolnic s povprečno starostjo 66,7 let in z znano koronarno boleznijo. Po 4 letih zdravljenja s konjugiranimi konjskimi estrogeni (KKE) in medroksi progesteron acetatom (MPA) niso ugotovili razlik v številu akutnih dogodkov v primerjavi s placebom. V prvem letu HNZ je bilo celo več akutnih koronarnih dogodkov, kasneje pa jih je bilo v primerjavi s placebom manj.²⁰ Isto obliko HNZ so proučevali v raziskavi WHI pri 16.608 ženskah povprečne starosti 63,2 leta brez znane SŽB. Ugotovili so več srčno-žilnih zapletov ob začetku HNZ.²¹ V drugem delu WHI je 10.739 žensk po histerektomiji prejemale le KKE. Srčno-žilnih zapletov je bilo pri uporabnicah HNZ manj, vendar razlika ni bila statistično pomembna.²² V raziskavo WHI naj bi bile vključene le zdrave ženske, vendar so imele številne dejavnike tveganja za SŽB. Skupna ugotovitev HERS in WHI je, da je bilo v prvih letih HNZ več srčno-žilnih zapletov, s trajanjem zdravljenja pa se je število zapletov zmanjšalo in v obeh raziskavah so nato ugotavljali celo manj srčno-žilnih zapletov pri uporabnicah HNZ v primerjavi s placebom.^{20,21} Razlog je lahko prehodno spodbujanje koagulacije ob pričetku HNZ, ki se potem postopoma vrne na normalo. Ta vpliv HNZ na hemostazo je odvisen od odmerka KKE in MPA, ki je bil v obeh raziskavah previsok in tako neustrezen za proučevano skupino žensk, ki je bila veliko starejša od tistih, ki ponavadi pričnejo s HNZ. Drugi možen razlog, ki je tudi odvisen od odmerka hormonov HNZ, je prehodni negativen vpliv na problikovanje žilne stene. V opazovalnih raziskavah so sicer proučevali isti odmerek hormonov HNZ, a so bile ženske v povprečju za več kot 10 let mlajše od tistih, ki so sodelovale v raziskavi HERS ali WHI. Pomembno je, da se začetni odmerek hormonov HNZ prilagodi starosti uporabnice.²³ V raziskavi WHISP so starejšim ženskam z znano koronarno boleznijo dajali nižji odmerek estradiola in noretisteron acetata.²⁴ Ugotovili so, da ta oblika HNZ ni spodbujala koagulacije in da so imele uporabnice HNZ manj akutnih koronarnih dogodkov v primerjavi z neuporabnicami. Izbira progestagena v preparatu HNZ je pomembna. MPA je progestagen z veliko estrogeno nasprotnih učinkov, zato ima negativen vpliv na srčno-žilni sistem.²⁴ Pri proučevanju le KKE v drugem delu WHI so ugotovili manj akutnih koronarnih dogodkov.²² Pri ponovnih analizah WHI so ugotovili razliko v zaščitnem vplivu na srčno-žilni sistem v odvisnosti od trajanja menopavze. Kakšen bo učinek HNZ, je verjetno odvisno od starosti ženske in odmerka hormonov HNZ.²⁵

Zaključki

Glavna razlika v izsledkih opazovalnih in randomiziranih kliničnih raziskav o vplivu na tveganje za srčno-žilne zaplete je starost žensk, ki so sodelovale v teh raziskavah. V opazovalnih raziskavah so bile ženske ob pričetku HNZ za več kot 10 let mlajše od tistih, ki

so sodelovale v randomiziranih raziskavah. Pri starejših ženskah je verjetno prevelik odmerek hormonov HNZ začasno povečal nevarnost za akutne koronarne dogodke zaradi prehodne aktivacije koagulacije in neustreznega preoblikovanja arterijske žilne stene. V opazovalnih raziskavah tega niso ugotovili, ker je bil odmerek hormonov HNZ bolj primeren starosti preiskovank. Vedno več je dokazov, da HNZ lahko deluje zaščitno na srčno-žilni sistem, če se prične zgodaj, že v perimenopavzi ali zgodaj po menopavzi. Pri prečevanju SŽB je predvsem potrebno upoštevati tudi druge primarne preventivne ukrepe, kot so opustitev kajenja, primerno prehrano, telesno dejavnost, vzdrževanje ustrezne telesne teže in arterijskega krvnega tlaka, zdravljenje sladkorne bolezni in hiperlipidemije. Zaščitni vpliv HNZ na srčno-žilni sistem lahko pričakujemo pri ženskah, mlajših od 60 let, in tistih, ki so manj kot 10 let po menopavzi. Uvedbo HNZ zato lahko priporočamo mlajšim ženskam po menopavzi za odpravljanje menopavznih težav, kar jim ne bo povečalo tveganja za SŽB, ampak morda celo zmanjšalo. Odločitev za uvedbo HNZ mora biti individualna ob upoštevanju težav, kliničnih značilnosti in želja ženske.

Literatura

- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157-61.
- Stevenson JC. Menopausal hormone therapy. In: Wenger NK, Collins P, eds. *Women and heart disease*. London: Taylor and Francis; 2005. p. 375-90.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1-138.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-53.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
- Stevenson JC. The metabolic basis for the effects of HRT on coronary heart disease. *Endocrine* 2004; 24: 239-44.
- Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75: 898-915.
- Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen/progestin hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950-5.
- Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17 β -estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism* 2000; 49: 742-7.
- Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simone L, Orlandi R, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 414-7.
- Winkler UH. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. *Fibrinolysis* 1992; 6 Suppl 3: 5-10.
- Stevenson JC. Cardiovascular effects of estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74: 387-93.

14. Wingrove CS, Garr E, Godsland IF, Stevenson JC. 17 β -oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1406: 169-74.
15. Žegura B, Gužič Salobir B, Šebeštjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 643-50.
16. Barret Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-7.
17. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
18. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19.
19. Alexandersen P, Tankó LB, Bagger YZ, Qin G, Christiansen C. The long term impact of 2-3 years of hormone replacement therapy on cardiovascular mortality and atherosclerosis in healthy women. *Climacteric* 2006; 9: 108-18.
20. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
21. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
22. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
23. Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 109-20.
24. Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC, et al. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2046-53.
25. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01