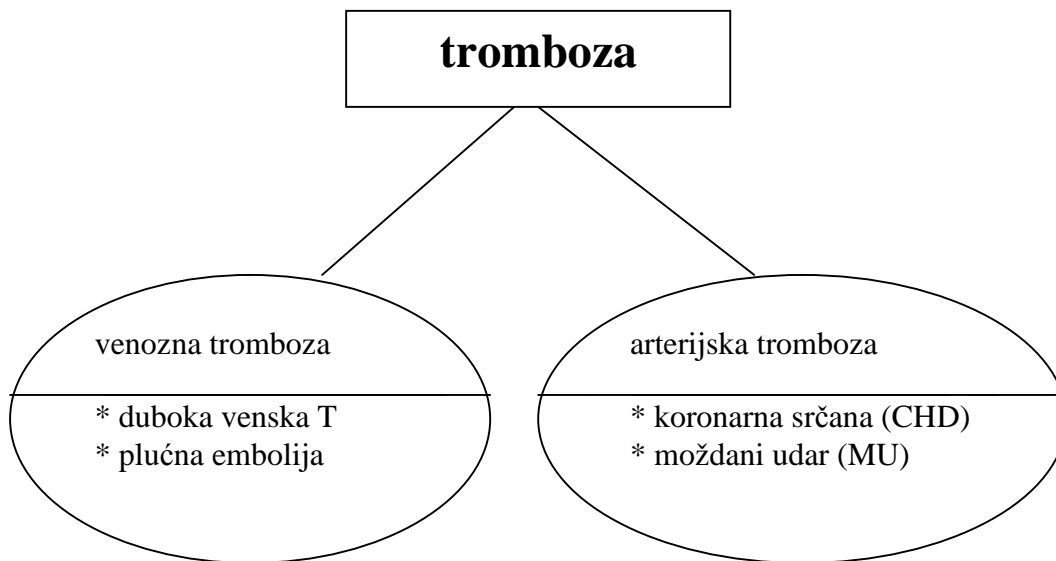


Hormonsko nadomjesno liječenje i rizik za vensku i arterijsku trombozu

Velimir Šimunić

“Centar za klimakterij i postmenopauzu Klinike za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a

Žena u postmenopauzi ima 45% rizik za koronarnu srčanu bolest (CHD) i 20% rizik za moždani udar (MU). Od posljedica kardiovaskularnih bolesti (KVB) umire gotovo polovica žena (1,2). Zato je od posebne važnosti svako istraživanje i spoznaja o čimbenicima rizika za te bolesti. Među njima, trajno se raspravlja o utjecaju steroidnih hormona na aterosklerozu i kardiovaskularne događaje. Važnost te rasprave proizlazi iz činjenice da oralnu hormonsku kontracepciju (OHK) koristi 800 milijuna žena, a hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) 500 milijuna žena u svijetu. U uvodu je dobro podsjetiti na podjelu tromboza (slika 1), jer su sasvim drugačiji patofiziološki čimbenici i posljedice venske i arterijske tromboze.



Slika 1. Podjela tromboza

Venozna tromboembolija ovisna je o genetskom i stečenom riziku koji mogu aktivirati hemostazu i upalu. Osim ženskog spola i krvne grupe «0» postoji više događaja koji povisuju relativni rizik (RR) za vensku trombozu (tablica 1). Sklonost venskim tromboembolijama (VTE) povisuju sva stanja koja remete ravnotežu koagulacije i fibrinolize.

Rizici za VTE

dogadjaj	RR
estrogeni /SERM	3
debljina ≥ 30 BMI	3
dugotrajni put	3 - 6
trudnoća	12
operacija/trauma	10
trombofilija	10-30


```

graph LR
    A([inherentne trombofilije]) --> B([OHK])
    A --> C([HNL])
    B --> D[RR = 35]
    C --> E[RR = 16]
  
```

Tablica 1. Rizici za vensku tromboemboliju OHK – oralna hormonska kontracepcija, HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

Starenje žene, odnosno postmenopauza, značajan je rizični čimbenik za VTE. Povišenje RR na 3 do 5 nastaje jer u postmenopauzi postupno rastu fibrinogen, faktor VII, PAI-1 i lipoprotein (Lp-a), a pada plasmin i AT-III. Hormonsko nadomjesno liječenje slično kao i OHK povisuje rizik za 2 do 3 puta (1,2,3). Treba ipak naglasiti da je glavni rizični čimbenik za VTE starenje, što jasno pokazuje tablica 2.

Starenjem se povisuje rizik za VTE

dob	apsolutni rizik godišnje	učinak estrogena	RR 3-4
≤ 30 god	5/100 000 žena	OHK 20/100 000 trudnoća 60/100 000	0,02%
50 god	1/10 000 žena	HNL 3/10 000	0,03%
60-70 god	1/1 000 žena	HERS 3/1 000	0,3%
> 80 god	1/100 žena		3%

WHI (E+P) RR 2,11
 WHI (E) RR 1,33

Tablica 2. Starenjem se povisuje rizik za venoznu tromboemboliju (VTE)

Najnovije randomizirane kontrolirane studije Women's Health Initiative (WHI) i njen samo estrogini krak, našle su da kombinirana HNL (Estrogeni+gestageni) stvara RR 2,11 za VTE, a korištenje samo estrogena ima RR 1,33 (8,12). Ti su rizici nešto niži od onih koje bi očekivali na temelju dosadašnjih studija.

Arterijska tromboza, posebno CHD te mogući efekti hormona, još uvijek su predmet vrlo kontroverznih znanstvenih rasprava. Tisuće epidemioloških studija, eksperimentalnih istraživanja pa i randomiziranih kliničkih pokusa nisu do danas dale konačan odgovor.

Opservacijske studije pokazuju da HNL ima dobrotvornost na kardiovaskularni sustav, te se ostvaruje primarna i sekundarna prevencija koronarne srčane bolesti (CHD) od oko 40% (4,5,6,10). U tim istraživanjima žene su započele HNL oko menopauze pa im se zamjerava preklapanje zbog zdravih korisnica (healthy users bias).

Randomizirane studije pokazuju da HNL nema benefit za kardiovaskularni sustav, te da naprotiv povisuje rizik za CHD za oko 30% (3,8,12). U tim istraživanjima žene su započele visokodozažnu HNL u kasnijoj dobi, jer je tada i pojavnost bolesnih stanja najviša. U svim velikim randomiziranim kliničkim pokusima korišten je isti per-oralni preparat Prem-pro (Premarin+provera), koji se u našoj zemlji i većem dijelu Europe ne koristi.

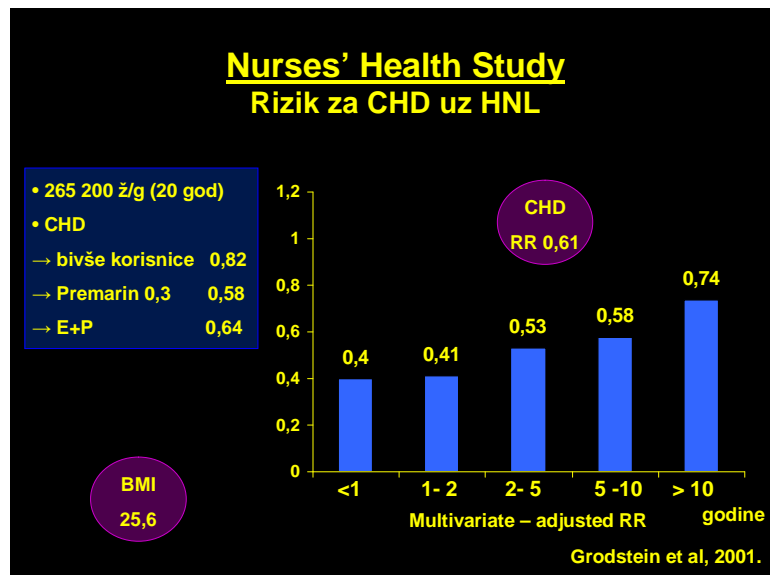
U dobi žena od 63 do 68 godina postoje i brojni drugi čimbenici rizika za CHD, pa su i u randomiziranim pokusima mogući biasi.

Starenje je najvažniji rizični čimbenik za vensku i arterijsku trombozu, što pokazuju i apsolutni rizici u tablici 3.

događaja godišnje/10 000 žena bez HNL			
dob	VTE	CHD	MU
50 g	5	10	10
60 g	13	30	19
70 g	25	61	55
NHS	-	11,4	5,7
50-54 g			
WHI	16	30	21
63,2 g			

Tablica 3. Apsolutni rizik za kardiovaskularne događaje u odnosu na dob
NHS – Nurses Health Study WHI- Women's Health Initiative

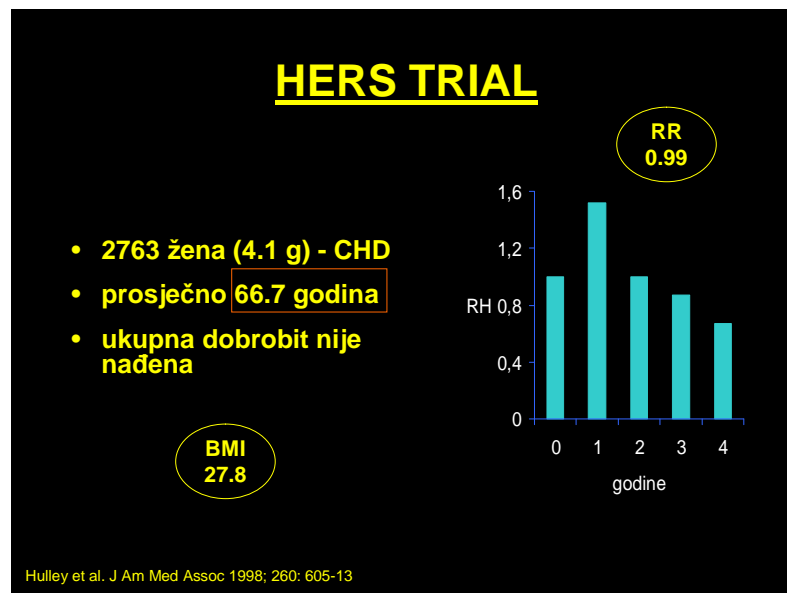
Već i te činjenice pokazuju da je važno u kojoj se dobi koristi HNL visoke doze. Najveća opservacijska studija (4) Nurses' Health Study (NHS) koja je trajala 20 godina (265 000/žena – godina) pokazala je da HNL umanjuje rizik za CHD za 40% (RR 0,61). Preventivni učinak HNL utvrđen je nakon 1 godine i nakon 10 godina korištenja (slika 2).



Slika 2. Rizik za koronarnu srčanu bolest uz HNL - Nurse's Health Study

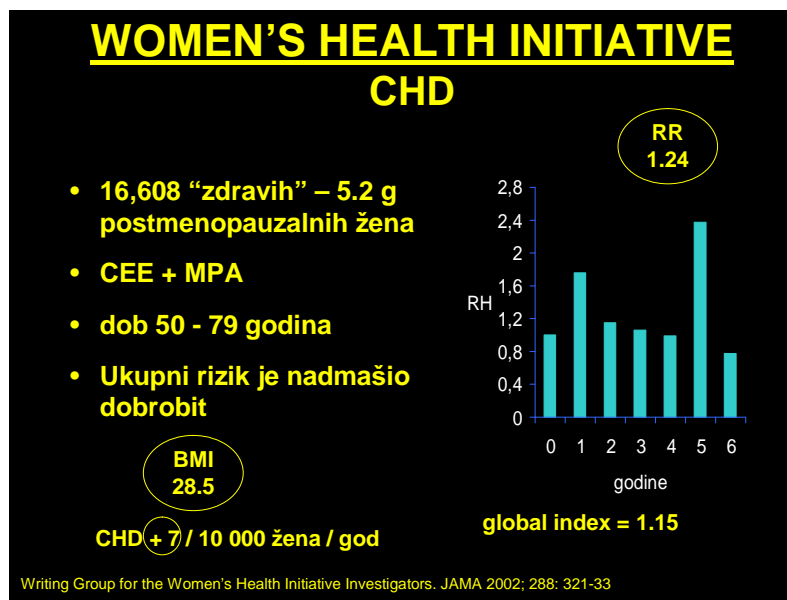
U istoj studiji utvrđen je RR 1,13 za moždani udar. Žene u toj studiji bile su zdravije i nisu bile debele (BMI 25,6 kg/m²)

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) nije utvrdila dobrobit HNL u 2700 žena s CHD. Dapače je nađen povišen RR za ponovni KV događaj u prvoj godini HNL-a (starter efekt), dok je ukupan RR bio 0,99 (slika 3). To znači da uz HNL nema sekundarne prevencije CHD (3).



Slika 3. Rizik za koronarnu srčanu bolest (ponavljani CHD) uz HNL – HERS Study

Zamjerke toj studiji su da su HNL visoke doze dobivale žene prosječne dobi 66,7 godina, da su bile debele (BMI 27,8), te da je studija bila kratka (4,1 g). Najznačajniji randomizirani klinički pokus svakako je Women's Health Initiative Study, istraživanje na 16 tisuća žena kroz 5,2 godine (slika 4). Ona je trebala utvrditi postoji li primarna kardioprotektivnost HNL-a (8).



Slika 4. Rizik za koronarnu srčanu bolest uz HNL – Women's Health Initiative Study

Istraživanje je prijevremeno (nakon 5,2 godine) prekinuto jer je globalni indeks 1,15 pokazao da HNL stvara veći rizik od dobrobita. Relativni rizik za rak dojke (RR 1,24) prešao je unaprijed određenu granicu. Ta je studija utvrdila da se uz HNL povisuje rizik za kardiovaskularni događaj (CHD) što je izraženo RR bilo 1,24, ali statistički neznačajno. I WHI pokus je našao negativni starter efekt HNL u prvoj godini korištenja (RR 1,73). U narednim godinama RR za CHD pada slično svim dotadašnjim istraživanjima, ali iznenađuje ponovni porast u 5. godini. U toj godini je neobjašnjivo pao broj CHD u placebo skupini ispitanica, sasvim slično riziku za rak dojke. Nikada nije razjašnjeno da li je taj pad rizika u placebo grupi pacijentica možda prouzročen nekom drugom medikamentoznom intervencijom. Tumačenje porasta RR za CHD od 24% ne može biti vjerodostojno ako se on ne izrazi i kao apsolutni rizik. Apsolutni rizik za CHD iznosi 7 oboljelih više uz HNL, ali na 10 tisuća žena godišnje, ili je 5 godišnje povišenje rizika 3,5%. U WHI studiji nađen je i povišeni rizik za moždani udar (MU) od 1,31 (ishemički MU RR 1,44 a hemoragički RR 0,82).

Rezultati WHI studije potaknuli su snažne znanstvene reakcije. Glavne zamjerke su da žene prosječne dobi 63,2 godine nisu trebale koristiti HNL visoke doze, da su žene bile debele, a trećina ih je pušila, imala hipertenziju ili su ranije duže vrijeme koristile HNL. Čini se da su te zdravstvene osobine mogle ipak biti veći hendikep za HNL nego za placebo.

Primarna kardioprotektivnost HNL nije se ni mogla utvrditi u žena koje nisu bile zdrave. Od tuda i laka mogućnost za statistički bias.

Činjenica je da se u Europi za starije žene ne koristi taj preparat i ta doza HNL.

Kada su se usporedili rezultati svih važnijih randomiziranih kliničkih pokusa, rizici su bili još niži (7). Za koronarnu srčanu bolest je RR 1,14, plućnu emboliju 2,16 a za moždani udar RR je bio 1,21. Smrtnost uz HNL nije bila povišena, a sveukupni apsolutni rizik za KVB 3-4‰.

Već je ranije dokazano da debljina (BMI >28 kg/m²), a posebno androidna pretilost povisuje rizik za:

- koronarna srčana bolest RR 3,5
- moždani udar RR 2,0
- venozna tromboembolija RR 3,2

Od mladosti do 70 godina života, žena u prosjeku dobije 17 kg. Paralelno se razvija i ateroskleroza, te je učinak estrogena na endotel krvnih žila oslabljen, gubi se kardioprotektivnost. Neki estrogeni i gestageni tada imaju snažniji trombogenetski i upalni učinak, što može dovesti do rupture aterosklerotičnog plaka i ranog kardiovaskularnog događaja (starter efekt). Starenjem žene u endotelu ima manje estrogenih receptora (ER). To je pokazala i nedavna HOPE studija u kojoj niža doza HNL, u žena prosječne dobi 53,3 godine, ne povisuje kardiovaskularne rizike. Estrogeni drugačije djeluju na reprodukcijski sustav, a drugačije na nereprodukcijska tkiva. Prema najnovijim istraživanjima Heringtona, ER α štiti od ateroskleroze, a ER β povezan je s nenormalnom funkcijom žila i hipertenzijom. U polimorfizmu ER α neke podvrste (GG) koju ima 12% ženske populacije, povezane su sa značajno višim rizikom za CHD i rak dojke uz HNL. Postoje dakle i genske varijacije na kojima se temelji drugačiji odgovor žena na HNL. U probiru takvih žena svakako je budućnost za odabir nadomjesnog liječenja.

Kada se sumiraju rezultati svih većih opservacijskih i randomiziranih istraživanja, ne mogu se utvrditi veće razlike (tablica 4).

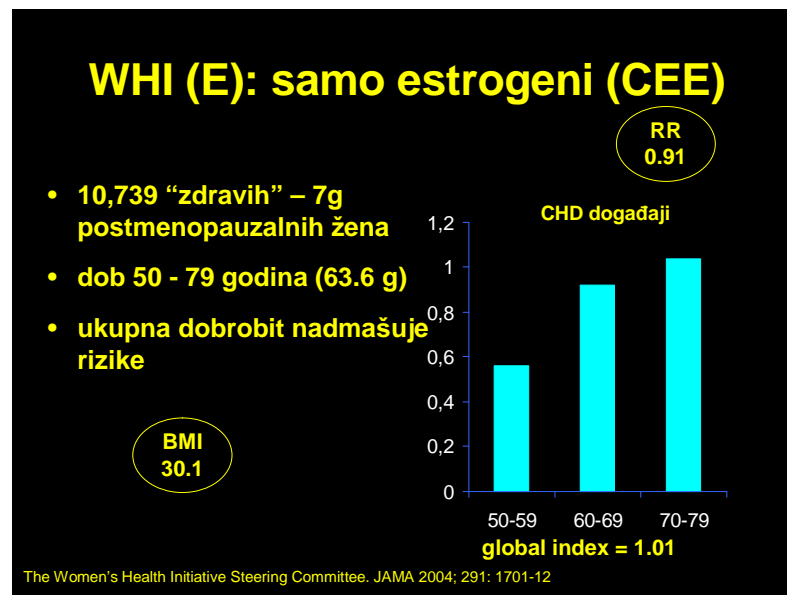
događaj	Relativni rizik – RR	
	sve opservacijske studije	sve randomizirane studije
VTE	2,14	2,16
CHD	0,80	1,11
MU	1,12	1,27
SMRT	0,80 – 0,90	1,03

→ koliki je značaj porasta rizika od 1‰ godišnje u randomiziranim studijama?

Miller 2002.
Nelson 2002.
Humphrey, 2002.
Beral, 2002.
US Task Force, 2002.

Tablica 4. Usporedba opservacijskih i randomiziranih studija o kardiovaskularnom riziku uz HNL

U travnju ove godine objavljeni su rezultati dijela WHI studije u kojoj je 10 tisuća žena bez maternice koristilo samo estrogene (Premarin). Studija je nakon 7 godina prijevremeno prekinuta zbog povišenog rizika za moždani udar, iako je globalni indeks 1,01 potvrdio povoljni učinak estrogena(12). Povoljni učinak ENL (estrogenog nadomjesnog liječenja) za kardiovaskularne bolesti i rak dojke vratio je vjeru u HNL i nalaze opservacijskih studija (slika 5).



Slika 5. Estrogeno nadomjesno liječenje i rizik za koronarnu srčanu bolest - Women's Health Initiative Study

Ukupni RR za CHD je 0,91, sa jasnom ENL kardioprotekcijom u dobi 50-59 godina (45%) i 60-69 godina (10%). Treba napomenuti da je za moždani udar RR bio 1,39, za VTE 1,33, a za plućnu emboliju 1,34. Također je iznenađujuće da korištenje samo estrogene smanjuju rizik za rak dojke (RR 0,77) i očekivano smanjuje rizik za frakture (RR 0,70). Ukupni rizik ENL je svega 0,2% godišnje, a rizik za smrt nije povišena. Žene ovog kraka WHI studije bile su također vrlo debele (BMI 30,1 kg/m²).

Dosta je prihvatljiv zaključak Stevenson o WHI studijama: «Uz jedan poseban HNL, žena koje nisu ni trebale HNL, nema rizika za više od 99% žena.» (13).

Stevenson (13) je na populaciji sličnoj WHI utvrdio sekundarnu kardioprotektivnost HNL (niska doza E+NETA). Postoje nalazi koji su jasno ukazali da HNL smanjuje za 30% smrtnost nakon CHD (7).

U neobjavljenoj analizi iz naše zemlje na 23 tisuće žena i 7412 korisnica HNL (14) ukupni rizik za kardiovaskularne događaje (CHD, MU, VTE) bio je 0,28%.

U zaključku ovog razmatranja svakako treba naglasiti ENL i HNL vrlo blago i statistički beznačajno povišuju rizik za kardiovaskularne događaje. To posebno vrijedi za visokodozažnu HNL koja koristi medroksiprogesteron acetat, i koja se započinje u dobi nakon 60. godine. Ti se nalazi ne mogu generalizirati na druge preparate i mlađu populaciju žena. Samo estrogene i niskodozažna HNL započeti nakon 50. godine, ne stvaraju rizik i djeluju blago kardioprotektivno. Hormoni u postmenopauzi nisu lijek za KVB, ali su zato nezamjenjivi za ublaženje menopauzalnih simptoma, urogenitalne atrofije te prevenciju i liječenje osteoporoze. Uz HNL smanjuje se rizik za rak debelog crijeva, ne povišuje se ukupni rizik za rak, kao niti rizik za smrt žena. Dugogodišnja znanstvena istraživanja nisu definitivno utvrdila da li HNL stvara benefit ili rizik za KVB. Zato su i dalje važne preporuke o hormonskom nadomjesnom liječenju: individualizacija, pravodoban timing HNL-a, doza i pravilan odabir gestagena u HNL-u. Indikacije za HNL nisu bili niti jesu primarna ili sekundarna kardioprotekcija.

Literatura

1. Šimunić V. Klimakterij i postmenopauza; Ginekologija, Ljevak, Zagreb, 2001.
2. Šimunić V., Ciglar S, Pavičić Baldani D.: Klimakterij i postmenopauza: hormonsko nadomjesno liječenje. FotoSoft, 2002.
3. 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. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group, JAMA 1998;280:605-13.
4. 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.
5. Herrington DM, Reboussin KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522-9.
6. PEPI Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. JAMA 1995;273:199-208.
7. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. JAMA 2000;283:1845-52.
8. 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;288-321-33.
9. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? Maturitas 2001;38:243-61.
10. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933-41.
11. 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.
12. The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA, 2004;291:1701-1712.
13. Stevenson J.: Usmena priopćenja, 2004.
14. Šimunić V.: Kardiovaskularni rizik za hormonsko nadomjesno liječenje (naše dvadesetgodisnje iskustvo). U pripremi za tisak.