

Koji su stvarni kardiovaskularni rizici HNL?

Velimir Šimunić, Lana Jeren

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

Sažetak: Žena u postmenopauzi ima rizik od 45% za nastanak koronarne srčane bolesti, te 20% za nastanak moždanog udara, pa se sve više pozornosti posvećuje čimbenicima rizika za nastanak tih bolesti. Danas se naročito istražuje utjecaj steroidnih hormona na aterosklerozu i kardiovaskularne događaje. Istraživanjima je dokazano da primjena visokodozažnog hormonskog nadomjesnog liječenja s medroksiprogesteron acetatom u dobi iznad 60 godina vrlo blago, ali statistički neznčajno povisuje rizik za kardiovaskularne događaje. Međutim, primjena estrogenskog nadomjesnog liječenja i niskodozažne hormonske nadomjesne terapije nakon 50. godine života ne stvara rizik i djeluje blago kardioprotektivno. Dosadašnjim istraživanjima je dokazano da indikacija za hormonsko nadomjesno liječenje nije primarna ili sekundarna kardioprotekcija. Stoga su nedvojbeno važne preporuke o hormonskom nadomjesnom liječenju: individualni pristup, pravodoban «timing», adekvatna doza i pravilan odabir gestagena u hormonskom nadomjesnom liječenju.

Summary: According to 45% risk for coronary heart disease, and 20% risk for cerebrovascular incident in postmenopausal women, more attention has been devoted to detection of risk factors, particularly to the influence of steroid hormones on atherosclerosis and cardiovascular incidents. Recent investigations demonstrated that high-dosage hormone replacement therapy with medroxyprogesterone acetate in women over 60 years slightly, but statistically insignificantly increased the relative risk for cardiovascular incidents. However, the use of estrogen replacement therapy and low-dose hormone replacement treatment in women over 50 years did not increase relative risk acting slightly cardioprotective. Numerous clinical trials demonstrated that hormone replacement therapy is not indicated for primary or secondary cardioprotection. Therefore, we strongly recommend individual approach, adequate timing, doses and gestagen selection for women on hormone replacement therapy.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) desetljećima se koristi u liječenju simptoma premenopauze i postmenopauze. Na temelju brojnih opservacijskih i eksperimentalnih studija do 1998. godine postojalo je čvrsto uvjerenje da HNL ima pozitivne učinke na poboljšanje kvalitete života, funkciju CNS-a, muskuloskeletni sustav, urogenitalnu atrofiju, libido, redukciju

osteoporotičnih fraktura za 30-40%, Alzheimerovu bolest uz blago povišenje relativnog rizika za VTE (RR 2,5) i rak dojke (RR 1,2- 1,35).(1)

Velika očekivanja bila su usmjerena ka mogućoj ulozi HNL-a u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (KVB), koje su još uvijek vodeći uzrok smrti u žena. Ideja o kardioprotektivnosti estrogena razvila se iz činjenice da u reproduktivnoj dobi žene oboljevaju od KVB rjeđe nego muškarci (2). Epidemiološke studije koje su analizirale pojavnost KVB u premenopauzalnih žena pokazale su da je ona niska, te bilježi izraziti porast nakon menopauze tj. kada je žena u hipoestrogenim uvjetima (3). Brojne opservacijske studije analizirale su odnos HNL (najčešće estrogena) i KVB. Većina ih je bila prilično ujednačena u prikazivanju dobrotvornosti HNL-a na kardiovaskularni sustav, te prikazuju da se ostvaruje primarna i sekundarna prevencija koronarne srčane bolesti (KVB) za oko 30% (4-7). Na temelju njih mnogi su počeli koristiti HNL kao lijek za KVB. Osnovna kritika ovih ranijih studija koje su možda precijenile ulogu estrogena je činjenica da su žene koje koriste HNL u načelu bolje obrazovane, boljeg socioekonomskog statusa pa vode i bolju brigu o zdravlju, što bitno utječe na ostale poznate rizične faktore za KVB (8).

Pretpostavljeni mehanizam djelovanja HNL-a na KVB, koji proizlazi iz navedenih studija, ostvaruje se kroz promjene već etabliranih markera kardiovaskularnih rizika. U karici konačnog ishoda HNL je pokazalo potencijalni pozitivan učinak snizujući LDL, Lp(a), povisujući HDL, ali i potencijalno negativni učinak na trigliceride, procese koagulacije i trombolize (djelujući na faktor VII, PAI-1, fibrinogen, plasminogen, antitrombin III) te povisujući C- reaktivni protein (CRP) (5,9,10). Međutim tumačenje patofiziologije ovih promjena odnosno njihovo djelovanje na KVB još nije sasvim definirano. Upravo zbog mješavine različitih odgovora i ograničenosti opservacijskih studija, javila se izrazita potreba za novim randomiziranim studijama.

Posljednjih godina objavljene su randomizirane kontrolirane studije koje su otvorile niz pitanja i umanjile naše povjerenje u HNL jer su pokazale da HNL nema benefit za kardiovaskularni sustav te da naprotiv povisuje rizik za CHD za oko 30% (11-13). Ove studije od velike su važnosti za kliničare, ali osnovna im je zamjerka da su zaključke o rizicima i dobrobiti koju donosi HNL donijeli koristeći samo jedan preparat – PremPro. Prempro je kombinacija konjugiranih konjskih estrogena (CEE) u dozi od 0, 625 mg i gestagena – medroksiprogesteron acetata (MPA) u dozi 2,5 mg i smatra se visokodozažnim preparatom. Također Prempro ima sasvim drugačiji metabolizam od drugih kombinacija HNL. CEE je kombinacija deset različitih kobiljih estrogena čiji metabolizam nije u potpunosti objašnjen, i u odnosu na prirodne estrogene znatno povisuje inzulinsku rezistenciju, trigliceride i smanjuju toleranciju glukoze (14,15). Medroksiprogesteron acetat (MPA) je snažniji oponent estrogenima, te značajnije od drugih gestagena reducira vazodilatacijski efekt

estrogena, kao i dobit za lipoproteine (16,17). U Hrvatskoj i Europi se ovaj preparat uglavnom ne koristi. Također su u tim istraživanjima žene započele visokodozažnu HNL u kasnijoj dobi, kada je i pojavnost bolesnih stanja najviša.

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 KVB, MU i vensku i arterijsku trombozu, što pokazuju i apsolutni rizici u tablici 1.

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

Tablica 1. Apsolutni rizik za kardiovaskularne događaje u odnosu na dob

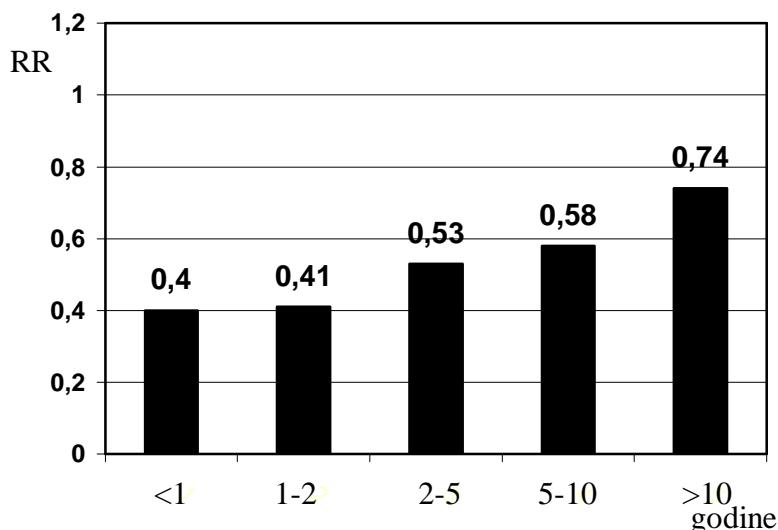
NHS – Nurses Health Study WHI- Women's Health Initiative

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 reproduksijski sustav, a drugačije na nerekproduksijska 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.

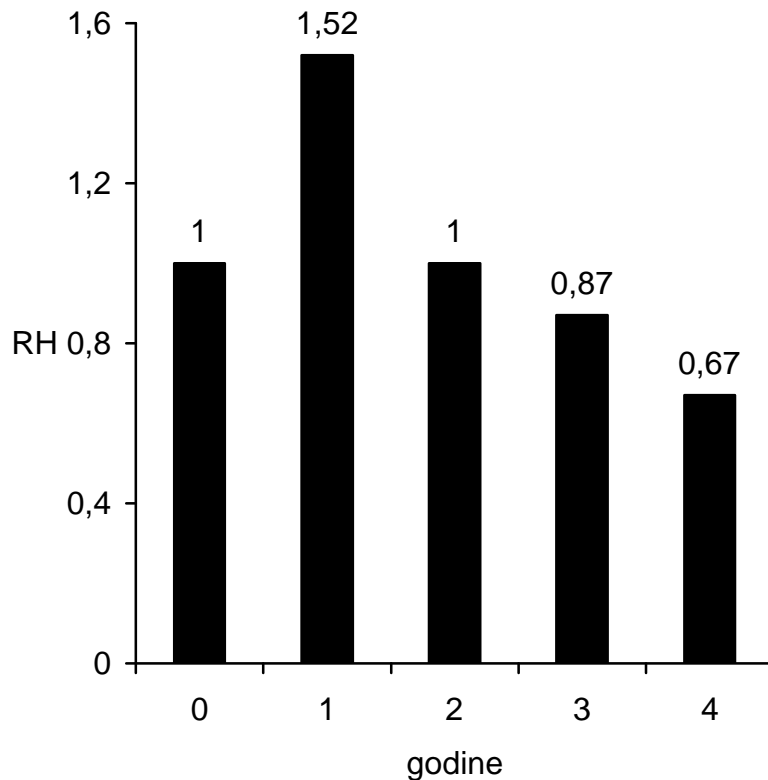
Već i te činjenice pokazuju da je važno u kojoj se dobi koristi HNL visoke doze. Najveća opservacijska studija (4) Nurses' Health Study (NHS) koja je trajala 20 godina (265 000/žena – godina) pokazala je da HNL umanjuje rizik za CHD za 40% (RR 0,61). Preventivni učinak HNL utvrđen je nakon 1 godine i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



Graf 1. Rizik za koronarnu srčanu bolest uz HNL - Nurse's Health Study (4)

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)

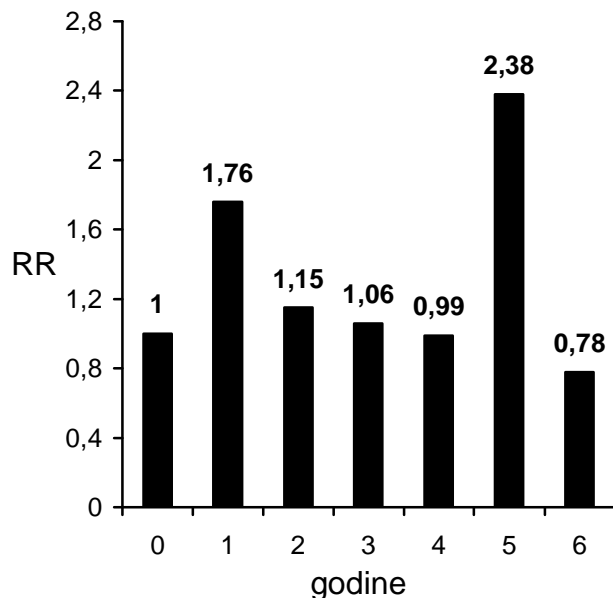
Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) nije utvrdila dobrobit HNL u 2700 žena s KVB. Dapače nađen je povišen RR za ponovni KV događaj u prvoj godini HNL-a (starter efekt), dok je ukupan RR bio 0,99 (graf 2). To znači da uz HNL nema sekundarne prevencije CHD (11).



Graf 2. Rizik za koronarnu srčanu bolest (ponavljani CHD) uz HNL – HERS Study (11)

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 (graf 3). Ona je trebala utvrditi postoji li primarna kardioprotektivnost HNL-a (12).



Graf 3. Rizik za koronarnu srčanu bolest uz HNL – Women's Health Initiative Study (12)

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).(12)

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.

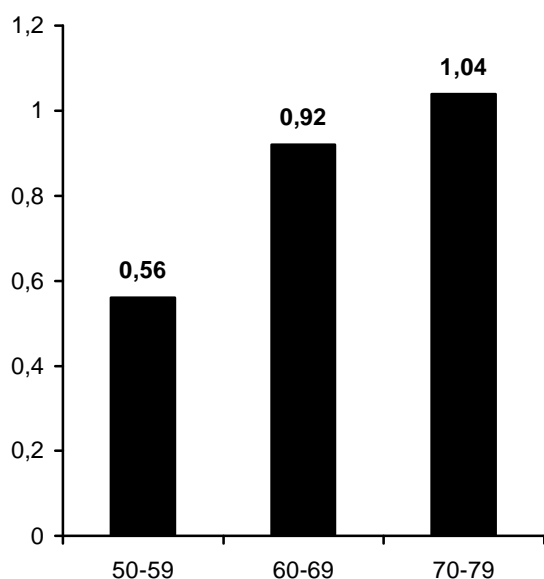
Kada su se usporedili rezultati svih važnijih randomiziranih kliničkih pokusa, rizici su bili još niži (7). Za koronarnu srčanu bolest je RR 1,14, plućnu emboliju 2,16 a za moždani udar RR je bio 1,21. Smrtnost uz HNL nije bila povišena, a sveukupni apsolutni rizik za KVB 3-4%.

Kada se sumiraju rezultati svih većih opservacijskih i randomiziranih istraživanja, ne mogu se utvrditi veće razlike (tablica 2).

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

Tablica 2. 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 (13). Povoljni učinak ENL (estrogenog nadomjesnog liječenja) za kardiovaskularne bolesti i rak dojke vratio je vjeru u HNL i nalaze opservacijskih studija (graf 4).



Graf 4. 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 estrogena 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 Stevenzona o WHI studijama: «Uz jedan poseban HNL, žena koje nisu ni trebale HNL, nema rizika za više od 99% žena.» (18).

Stevenson (18) 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 (15).

U neobjavljenoj analizi iz naše zemlje na 23 tisuće žena i 7412 korisnica HNL (19) ukupni rizik za kardiovaskularne događaje (CHD, MU, VTE) bio je 0,28%).

Iz navedenog razmatranja postavlja se pitanje jesu li negativni nalazi novih randomiziranih studija istinska prevaga dosadašnjim uniformnim rezultatima opservacijskih studija? Analizirajući sve podatke može se zaključiti da HNL i dalje ostaje prva linija liječenja simptoma menopauze, urogenitalne atrofije te za prevenciju i liječenje osteoporoze. Analizirane opservacijske i randomizirane kontrolirane studije pokazuju da HNL započeto u

perimenopauzi: ne povisuje rizik za KVB, djeluje kardioprotektivno te da je apsolutni rizik za VTE, PE i MU vrlo mali (<1/1000). Niža doza hormonske terapije i transdermalni preparati stvaraju još niži rizik. Hormonska terapija estrogenima djeluje kardioprotektivno, a rizik za VTE i MU je vrlo mali. Važno je naglasiti da primarna ili sekundarna kardioprotekcija nije bila niti jest indikacija za HNL. Današnje preporuke o hormonskom nadomjesnom liječenju su individualizirati terapiju, a doza i tip HNL moraju biti godišnje reevaluirani. Potreba za nastavkom liječenja može se dokazati privremenim prekidom liječenja, a trajanje je ovisno o indikaciji.

LITERATURA:

1. Šimunić V., Ciglar S, Pavičić Baldani D.: Klimakterij i postmenopauza: hormonsko nadomjesno liječenje. FotoSoft.,2002
2. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J.* 1996;17(Suppl D):9-14.
3. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1801-1811.
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. The Writing Group for the PEPI Trial. 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(3):199-208.
6. 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.
7. 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.
8. Persson I, Bergkvist L, Lindgren C, Yuen J. Hormone replacement therapy and major risk factors for reproductive cancers, osteoporosis, and cardiovascular diseases: evidence of confounding by exposure characteristics. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(5):611-618.

9. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med.* 1993;328(15):1069-1075.
10. The ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular diseases: oral contraceptives and hormonal replacement therapy: differential effects on coronary heart disease, deep venous thrombosis and stroke. *Hum Reprod.* 1998;13(8):2325-2333.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Collins P. Clinical cardiovascular studies of hormone replacement therapy. *Am J Cardiol.* 2002 Jul 3;90(1A):30F-34F.
15. Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Pusser BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jun;33(7):2030-7
16. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;276:1389.
17. Levine RL, Chen SJ, Durand J, Chen YF, Oparil S. Medroxyprogesterone attenuates estrogen-mediated inhibition of neointima formation after balloon injury of the rat carotid artery. *Circulation.* 1996 Nov 1;94(9):2221-7.
18. Stevenson J.: *Usmena priopćenja*, 2004.
19. Šimunić V.: *Kardiovaskularni rizik za hormonsko nadomjesno liječenje (naše dvadesetgodišnje iskustvo)*. U pripremi za tisak.