Dobrobiti i rizici hormonskog nadomjesnog liječenja

Bračun, Leonora

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:194818

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Leonora Bračun

Dobrobiti i rizici hormonskog nadomjesnog liječenja

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Leonora Bračun

Dobrobiti i rizici hormonskog nadomjesnog liječenja

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom mentorice prof.dr.sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje (engl. *HRT - hormone replacement therapy*)

ENL – estrogensko nadomjesno liječenje (engl. *ERT - estrogen replacement therapy*)

UGA – urogenitalna atrofija (engl. *urogenital atrophy*)

REM – stanje tijekom sna karakterizirano brzim pokretima očiju (engl. *rapid eye movement*)

KVB – kardiovaskularne bolesti (engl. *cardiovascular disease*)

BMD – gustoća kostiju (engl. *bone mineral density*)

SERM – selektivni modulatori estrogenih receptora (engl. *selective estrogen receptor modulator*)

SHBG – protein koji prenosi spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*)

VTE – venska tromboembolija (engl. *venous thromboembolism*)

CEE – konjugirani ekvini estrogen (engl. *conjugated equine estrogen*)

MPA – medroksiprogesteron acetat (engl. *medroxyprogesterone acetate*)

WHI – studija o učincima hormonskog nadomjesnog liječenja (engl. *Women's Health Initiative*)

HERS – studija o učinku hormonskog nadomjenog liječenja na kardiovaskularnu smrtnost (engl. *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMERY

1. UVOD……1

2. INDIKACIJE ZA PRIMJENU HNL-a……...2

2.1. Prijevremena menopauza i amenoreje……..2

2.2. Simptomi postmenopauze…….2

2.3. Urogenitalna atrofija…….3

2.4. Prevencija osteoporoze…….4

3. PREVENCIJA ALZHEIMEROVE BOLESTI……6

4. DEBLJINA……6

5. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE……7

5.1. SISTEMSKO ENL……..7

5.1.1. Oralna primjena……..7

5.1.2. Transdermalna primjena…….7

5.2. LOKALNO ENL…….8

5.2.1. Nazalna primjena……8

5.2.2. Vaginalna primjena……8

6. RIZICI HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA……...9

6.1. RIZICI ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI…….10

6.1.1. Koronarna srčana bolest……10

6.1.2. Moždani udar……10

6.1.3. Venske tromboembolije……10

6.2. RIZICI ZA RAK……11

6.2.1. Rak endometrija……11

6.2.2. Rak debelog crijeva……..11

6.2.3. Rak jajnika……11

6.2.4. Rak dojke……..12

7. VRSTE HORMONA U POSTMENOPAUZALNOM LIJEČENJU……13

8. DOZA ESTROGENA U HORMONSKOM LIJEČENJU……14

9. KONTRAINDIKACIJE ZA HNL……14

10. POČETAK I TRAJANJE HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA……..14

11. ZAKLJUČAK…….....17

12. ZAHVALE……18
13. LITERATURA……19
14. ŽIVOTOPIS……..23

SAŽETAK

DOBROBITI I RIZICI HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA

Leonora Bračun

Hormonsko nadomjesno liječenje se koristi kod žena s nedostatkom estrogena. Simptomi i znaci nedostatka estrogena koji dovode do smanjenja kvalitete života primarno se očituju kod žena reprodukcijske dobi s hipoestrogenim amenorejama, onih s prijevremenom menopauzom, te kod žena u klimakteriju i postmenopauzi. HNL se preporučuje u liječenju vazomotornih tegoba, urogenitalne atrofije, te u prevenciji osteoporotičnih prijeloma. Primjena hormonskog ssnadomjesnog liječenja je vremenski ograničena zbog povećanog rizika od venske tromboembolije i karcinoma dojke. Liječenje treba provoditi najnižom učinkovitom dozom, kroz najkraće moguće vrijeme. Treba ga individualizirati sukladno potrebama i rizicima svake pacijentice. HNL ne treba provoditi dulje od 5 godina. Rizik karcinoma dojke ovisan je o trajanju korištenja, i putu primjene, a ne o dozi hormona, te se prestankom terapije vraća na početne vrijednosti. Rizik je veći ako se uz estrogene koristi i progestagen. HNL nema učinak primarne ili sekundarne prevencije ishemične bolesti srca ili moždanog udara. Povećava rizik tromboemboličkih incidenata, te se ne provodi u žena s tromboemboličkim incidentom u anamnezi. Žene žive gotovo trećinu života u postmenopauzi, te u Hrvatskoj slično zapadnim zemljama, 18% cijele populacije su žene u postmenopauzi. To nam govori koliko je hormonsko nadomjesno liječenje važan čimbenik u očuvanju zdravlja i kvalitete života žena tijekom procesa starenja. Cilj ovog rada je dati pregled o najnovijim spoznajama, te dobrobitima i rizicima hormonskog nadomjenog liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: hormonsko nadomjesno liječenje, dobrobiti, rizici, postmenopauza, estrogen, progestagen

SUMMARY

BENEFITS AND RISKS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Leonora Bračun

Hormone replacement therapy is used in women with estrogen deficiency. Patients in reproductive age with hypoestrogenemic amenorrhea and premature menopause as well as women in climacterium and postmenopause have numerous symptoms and signs of estrogen lack, which may result in decreased quality of life. HRT is recommended for the treatment of vasomotor symptoms, urogenital atrophy, and the prevention of osteoporosis-related fractures. Use of hormone replacement therapy is time limited due to an increased risk of venous thromboembolism and breast cancer. Treatment should be started with lowest effective dose for the shortest possible time. It should be individualized according to the needs and risks of each patient. HRT should not be taken for a period longer then five years. The risk of breast cancer varies with the treatment duration, route of administration, and it doesn't depend on the dosage of hormones. The risk is greater if used with estrogen and progestin. HRT is not indicated for primary or secondary prevention of cardiovascular disease. Also, it increases the risk for tromboembolic episodes and is not recommended in patients with history of thromboembolism. Women live almost one third of their life in postmenopause, and in Croatia 18% of entire population are post-menopausal women. This leads to conclusion how hormone replacement therapy plays an important role in maintaining the health and quality of life of postmenopausal women. The aim of my thesis is to give the review of the latest findings in the area of benefits and risks of hormone replacement therapy.

KEY WORDS: hormone replacement therapy, benefits, risks, postmenopause, estrogen, progestin

1. UVOD

Hormonsko nadomjesno liječenje je naziv za skupinu lijekova koji se koriste kod žena s nedostatkom estrogena. Nedostatak estrogena očituje se kod žena u reprodukcijskoj dobi s hipoestrogenim amenorejama, onih s prijevremenom menopauzom, te kod žena u klimakteriju i postmenopauzi. HNL podrazumjeva primjenu estrogena i progestagena. Kod žena bez maternice nije potrebna primjena progestagena, nego samo estrogena. Takvo estrogensko nadomjesno(ENL) liječenje je manje rizično. HNL i ENL najčešće se provode kako bi se uklonili simptomi postmenopauze koji nastaju kao posljedica nedostatka estrogena. (Šimunić et al. 2013). Menopauza je posljednja menstruacija u životu žene kojom prestaje generativna funkcija i jajnik postaje žlijezda koja proizvodi samo androgene. Nedostatak estradiola vrlo brzo u većine žena izaziva promjenu funkcije nekih regija u mozgu. Mozak i jajnik nalaze se u središtu zbivanja u postmenopauzi. Endokrinološke promjene dovode do ranih simptoma, te srednjih i kroničnih posljedica. U 80% žena izraženi su simptomi koji traju 2 do 5 godina, a 45% ih ocjenjuje kao uznemirujuće (Šimunić et al 2013.) Oni uključuju vazomotorne simptome kao što su valovi vrućine, noćna znojenja i palpitacije, a od psihičkih problema promjene raspoloženja, poremećaje spavanja, depresiju i smanjenje libida. Također, mnoge žene pate i od vaginalne suhoće i dispareunije, što još više smanjuje libido i utječe na psihičko zdravlje. Sluznica mokraćne cijevi atrofira što dovodi do povećane učestalosti mokraćnih infekcija i inkontinencije. U nekih žena uretra može naposlijetku fibrozirati i dovesti do dizurije, učestalog i bolnog mokrenja. Najdugotrajnije i najteže posljedice smanjene koncentracije estrogena su najčešće bez simptoma. To su osteoporoza koja dovodi do učestalih prijeloma kosti, i porast koncentracije lipida u krvi što dovodi do koronarne srčane bolesti (Marshall &Calvert 2012). Najbrže napredovanje ateroskleroze i osteoporoze bilježimo u prvih 5 do 7 godina postmenopauze. Deset godina kasnije gotovo polovina žena boluje od koronarne srčane bolesti ili generalizirane osteoporoze. (Šimunić et al. 2013). Žene žive gotovo trećinu života u postmenopauzi. U Hrvatskoj slično zapadnim zemljama, 18% cijele populacije su žene u postmenopauzi. To je otprilike 700 000 žena, dok ih je čak 320 000 starijih od 65 godina (Šimunić&Vujić 2001). Iz svega navedenog očito je kako je HNL važan čimbenih u očuvanju zdravlja i kvalitete života žena, koji održava fiziološku i psihološku ravnotežu, u svakodnevnom životu tijekom procesa starenja.

2. INDIKACIJE ZA PRIMJENU HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA

Indikacije za HNL su sva ona stanja s trajnijim nedostatkom estrogena koja stvaraju rizik oštećenja tkiva i organa koji su ovisni o tom hormonu.

2.1.Prijevremena menopauza i amenoreje

U 1% žena menopauza će nastupiti prije 40.godine. Razlozi za to su dugotrajna amenoreja i kirurško odstranjenje jajnika. Čak 28% žena s amenorejom doživjet će menopauzu prije uobičajenog vremena. U žena u prijevremenoj menopauzi javljaju se simptomi identični simptomima u žena u postmenopauzi. Najizraženiji su valovi vrućine, noćna znojenja i palpitacije, a od psihičkih problema promjene raspoloženja, poremećaji spavanja, depresija i smanjenje libida. Zbog dugotrajnog manjka estrogena žene s prijevremenom menopauzom imaju povišen rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze (Burger 2004). Gubitak kosti u prijevremenoj menopauzi događa se po istim načelima kao i u postmenopauzi. Gubitak je najveći tijekom prve godine amenoreje, što ukazuje na važnost ranog započinjanja liječenja. Čak ni intenzivna tjelesna aktivnost ne može nadoknaditi posljedicu dugotrajnog manjka estrogena. Savjetuje se primjena sekvencijske terapije. Ženama u prijevremenoj menopauzi trebalo bi propisati HNL do prosječne dobi za menopauzu (Burger 2004). Žene nakon kirurškog odstranjenja jajnika imaju jače izražene simptome od žena u prirodnoj menopauzi (Oldenhave et al. 1993).

2.2.Simptomi postmenopauze

Valovi vrućine su najkarakterističniji i najčešći simptom postmenopauze, time i najčešća indikacija za upotrebu HNL-a. U razvijenim zemljama navodi ih čak i do 80% žena. (Oldenhave et al. 1993). Velik broj žena doživljava valove vrućine prije nastupa menopauze. Po engleskoj studiji valovi vrućine javljaju se u 15-25% žena dok još imaju redovite menstruacijske cikluse (Hunter 1992). Učestalost javljanja valova vrućine sve je veća s približavanjem menopauze, tako da se javljaju u 54% žena u vrijeme same menopauze, a čak u 85% žena tijekom prve godine od menopauze. U većine žena valovi vrućine prestaju nakon 1 do 3 godine, a u čak 25% žena perzistiraju duže od 5 godina. U nekih žena valovi vrućine mogu se ponovno javiti nakon dugogodišnjeg izostanka simptoma (Chakravarti et al. 1977).

Valovi vrućine imaju negativan učinak na kvalitetu sna. Estrogeni poboljšavaju kvalitetu sna i produžuju REM fazu spavanja. Estrogeni su na vrlo kompleksan način povezani s adrenergičkim i serotoninskim sustavom, s čime se povezuje pojava promjene raspoloženja, uznemirenosti, umora, depresije i smanjenog libida u vrijeme menopauze. Iako je velik broj studija pokazao znatno poboljšanje raspoloženja u depresivnih postmenopauzalnih žena nakon primjene estrogena, neke studije nisu pokazale njegovu učinkovitost. Gestageni imaju suprotan učinak na mozak pa je u nekih žena njihova upotreba povezana s disforijom. HNL se ne koristi kao primarna terapija depresije tijekom postmenopauze (Klaiber et al. 1997).

S estrogenom terapijom treba započeti kad god su prisutni valovi vrućine, znojenje i promjene raspoloženja neovisno o dobi ili postojanju spontanog krvarenja. U žena u perimenopauzi ili ranoj postmenopauzi najbolje je primjeniti sekvencijsku terapiju koju je najlakše sinkronizirati s endogenim ciklusom. Valovi vrućine, noćno znojenje i poremećaji sna javljaju se uglavnom u ranim jutarnjim satima. Maksimalna apsorpcija estrogena postiže se 4-6 sati nakon oralne primjene, stoga se optimalna kontrola simptoma postiže ako se hormoni primjenjuju neposredno prije spavanja (Oldenhave et al. 1993).

Nakon primjene standardne doze hormona, vazomotorne tegobe uglavnom nestaju. Ako valovi vrućine nisu prestali tijekom tri mjeseca, preporuča se prije odluke o povišenju doze estrogena pokušati s primjenom HNL koje u sebi sadrži gestagensku komponentu derivate 19-nortestosterona. Za ublažavanje psihičkih problema obično su potrebne više doze estrogena ili čak primjena androgena. S obzirom na prirodne promjene u hormonskom statusu i fluktuaciju endogenih hormona u perimenopauzi, učinkovitost HNL može varirati iz mjeseca u mjesec.

Spolna disfunkcija u žena u postmenopauzi, posebno smanjeni libido, učinkovito se liječi tibolonom koji ima blago androgeno djelovanje. Za tu indikaciju mogu se koristiti i androgeni (Šimunić et al. 2013).

Estrogeni su najučinkovitije sredstvo za ublažavanje postmenopauzalnih simptoma. Oni za 80 do 90% smanjuju intenzitet svih simptoma i vazomotornih smetnji i time značajno povisuju kakvoću života.

2.3.Urogenitalna atrofija

Urogenitalna atrofija je rezultat smanjenog lučenja estrogena u postmenopauzi. Očituje se suhoćom rodnice, dispareunijom i učestalim mokrenjem (Burger et al. 2004). Smatra se da 40 do 80% žena u postmenopauzi koje ne koriste HNL ima simptome UGA, a svega 25% traži pomoć. Čak 40 do 50% žena u postmenopauzi uz sistemsku terapiju ima suhoću vagine i trigonitis. Razlog tome mogao bi biti gubitak estrogenih receptora iz tkiva vagine. Dijagnoza atrofičnog vaginitisa postavlja se citohormonalnom analizom vaginalnog epitela. Može se postaviti i mjerenjem vaginalnog pH. Manjak estrogena očituje se kroz povišenje vaginalnog pH. Estrogeni stimuliraju proliferaciju laktobacila u vaginalnom epitelu, snižavaju pH i time smanjuju mogućnost kolonizacije vagine enterobakterijama, koje su glavni patogeni u uretralnom traktu.

Ako se propisuju isključivo za liječenje navedenih simptoma, estrogeni se daju lokalno i u niskim dozama, jer sistemsko HNL u 25% slučajeva nema dovoljan učinak na UGA. Lokalna dnevna doza vaginalnog estradiola je 7-10 puta manja od uobičajene dnevne doze transdermalnog estradiola. Prednost lokalnog liječenja je što postoji učinak bez posljedičnog porasta serumskog estradiola. Vaginalni estrogeni za 6 do 12 mjeseci znatno poboljšavaju tj. smanjuju simptome i znakove vaginalne atrofije za 60 do 85%, urinarne atrofije za 50 do 70%, urodinamske parametre i inkontinenciju, te rizik rekurentnih uroinfekcija (Šimunić et al. 2013).

U svrhu terapije UGA koriste se estradiolske tablete u niskim dozama, estradiolski prsten te estradiolska krema. Primjena estradiola pokazala se učinkovitijom od terapije estriolom. Ženama koje koriste sistemsku terapiju, a imaju znakove UGA trebalo bi prepisati 25 μg vaginalnih tablet dnevno 2x tjedno bez povisivanja sistemske doze (Burger et al. 2004).

2.4.Prevencija osteoporoze

Osteoporoza je sustavna bolest kostiju karakterizirana promjenama u mikroarhitekturi i smanjenoj gustoći, što skupa vodi povećanoj lomljivosti kosti. Uz KVB, ona se smatra najozbiljnijom posljedicom postmenopauze, jer duboko narušava zdravlje i dovodi do staračke nemoći. Nastaje zbog neravnoteže između razgradnje i izgradnje kostiju. Važno je i s kojom će kvalitetom koštanog sustava žena ući u postmenopauzu, jer se od tada brže gubi koštana masa (Koršić & Šimunić 2000).

Osteoporoza primarno, u 95% slučajeva, nastaje zbog nedostatka estrogena. Povećana je resorpcija kosti i to ranije i jače u spužvastim trabekularnim kostima, kao što su kralješci, a kasnije u zbitoj kosti, kakve su duge kosti. Receptore za estrogene nalazimo u osteoblastima i osteoklastima. Nakon menopauze gubi se i do 5% trabekularne, te 1-1,5% ukupne koštane mase godišnje. Dvadeset godina nakon menopauze gubi se 50% trabekularne i 30% kortikalne kosti (Pavičić Baldani & Strelec 2002).

Estrogeni imaju ulogu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji osteoporoze i zato se smatraju zlatnim standardom u njezinu liječenju. Randomizirane prospektivne studije pokazale su da HNL dovodi do porasta BMD u odnosu na placebo: kraljšnica +6.91 vs. -5.20% , kuk + 2.91 vs. -2.84%, ruka +0.82 vs. -6.72% (Šimunić & Vujić 2001). Protektivni učinak estrogena, bilo endogenih ili egzogeno primjenjenih, gubi se 3-5 godina nakon njihova gubitka. Zato je važno što ranije započeti i dugotrajno primjenjivati HNL. Dugotrajna primjena započeta u prve 3 godine od menopauze smanjuje rizik od nastanka fraktura za 30-50%. Najozbiljniji su prijelomi kuka koji se javljaju u 16-18% žena u kasnijoj postmenopauzi. Nakon takvog prijeloma četvrtina žena umire u prvoj godini, a 50% su trajni invalidi. Uzimanje HNL-a od strane žena koje su doživjele osteoporotičnu frakturu, smanjuje rizik od njihova ponavljanja (Torgerson & Bell-Syer 2001).

Kontinuirano kombinirano liječenje ima 3-4% bolji učinak od sekvencijskog. Niskodozažna terapija ima isti učinak na BMD kao i standardna konvencionalna terapija. Kontinuirano kombinirana terapija koja u sebi sadrži noretisteron je terapija izbora u liječenju osteoporoze, jer noretisteron potencira učinak estrogena. (Šimunić & Vujić 2001).

U Hrvatskoj je registriran velik broj lijekova koji uz hormone imaju povoljan učinak na metabolizam kostiju. To su još bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenih receptora(SERM), kalcij, vitamin D, kalcitonin, tibolon.

Bisfosfonati su se pokazali jednako učinkoviti kao i HNL u smanjenju fraktura u žena koje već imaju dijagnosticiranu osteoporozu, dok su u zdravih žena pokazali manju učinkovitist od HNL-a. Raloksifen je pokazao manji porast gustoće kosti od onog pri upotrebi alendronata. Upotreba raloksifena uz HNL još je kontroverzna s obzorom na moguće povećanje rizika od venske

tromboembolije. Tibolon također dovodi do porasta gustoće kostiju i prevenira nastanak fraktura (Pavičić Baldani & Strelec 2002).

3. PREVENCIJA ALZHEIMEROVE BOLESTI

Velik broj istraživanja pokazao je pozitivan učinak estrogena na funkciju neurona. Estrogen smanjuje količinu amiloida i povisuje kolinergičku aktivnost, a ta dva parametra povezuju se s nastankom Alzheimerove bolesti. Opservacijske studije u mlađih žena koje su koristile HNL pokazale su smanjen rizik kognitivnog propadanja i Alzheimerova bolesti za 29 do 44% (Maki 2013). Studije u žena koje su iskusile prijevremenu menopauzu isto su pokazale dobrotvornu ulogu HNL u spriječavanju demencije (Rocca et al. 2011). Suprotno tome, randomizirane kontrolirane studije u starijih žena, kao i onih uključenih u Women's Health Initiative Memory Study, pokazale su povećan rizik od demencije u žena starijih od 65 godina, koje su primale HNL (Shumaker 2003). Prevencija Alzheimerove bolesti nije samostalna indikacija za primjenu HNL.

4. DEBLJINA

Žene koje u postmenopauzi koriste HNL sporije dobivaju na težini. Prema nekim studijama, debljanje je u korisnica HNL dvostruko manje. Pretile žene u postmenopauzi, koje koriste HNL imaju niži rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti i raka dojke od očekivanog (Rossouw et al 2002).

Tablica 1. Relativni rizik za neke bolesti u debelih žena s HNL (Rossouw et al 2002).

BOLESTI	Debljina	Debljina i HNL
Venska tromboembolija	3,2	2,1
Koronarna srčana bolest	3,5	1,24
Moždani udar	2,0	1,31
Dijabetes	3,2	0,70
Rak dojke	1,5	1,24

5. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE

Hormonsko nadomjesno liječenje najčešće se primjenjuje u perimenopauzi i postmenopauzi. Može biti sistemsko, oralno ili transdermalno, ili lokalno. S primjenom hormona treba započeti što ranije, najkasnije 2-3 godine nakon menopauze, jer se samo tada može očekivati pozitivan učinak HNL na simptome nedostatka estrogena. Kasni početak smatra se onda kad se HNL počne koristit 5 godina nakon menopauze. Tada je već umanjen broj estrogenih receptora i učinkovitost estrogena je upitna (Šimunić et al. 2013).

5.1.SISTEMSKO ENL

5.1.1. Oralna primjena

Oralna primjena je najjednostavniji, najstariji i najčešće primijenjivan put davanja hormona. Već nekoliko sati nakon primjene oralnih pripravaka postižu se najviše vrijednosti u cirkulaciji, koje nakon 24 padaju na minimum. Te dnevne fluktuacije hormona odgovorne su za simptome nepodnošljivosti. Oko 95% oralno primjenjenog estradiola(E2) metabolizira se u jetri, gdje se većinom pretvara u biološki manje aktivan estrogen, estron(E1). Zbog tog učinka prvog prolaza kroz jetru, oralno dani estrogeni moraju se primjenjivati u većim dozama. Loša strana oralne primjene je i ta što učinak prvog prolaza kroz jetru potiče stvaranje proteina jetre, proteina koji prenose spolne hormone (SHBG), tiroksina, kortizola i renina (Jasonni et al. 1988). Žene koje uzimaju estrogene peroralno imaju veću sklonost nastanku žučnih kamenaca (Van Erpecum 1991). Također, put primjene estrogena može utjecati na rizik pojave kardiovaskularnih bolesti. Oralno uzeti estrogeni značajno povisuju razinu C-reaktivnog proteina koji je rizičan faktor za pojavu kardiovaskularnih bolesti, tj moždanog i srčanog udara (Vongpatanasin et al. 2003).

5.1.2. Transdermalna primjena

Transdermalna terapija estrogenima danas je sve češće propisivana terapija među ženama u postmenopauzi. Razlog tome je jednostavna primjena te direktno i kontinuirano oslobađanje estrogena u cirkulaciju. Tim putem izbjegava se gastrointestinalni trakt i metabolizam prvog prolaza kroz jetru (Corson 1993). To omogućava korištenje nižih doza estrogena, uz manje nuspojava u odnosu na peroralni put primjene HNL-a (Cheang et al. 1993). Transdermalna terapija putem naljepka je dobar izbor za žene koje su manje sklone discipliniranom i redovitom uzimanju lijekova, jer je puno komotnija od svakodnevnog uzimanja estrogena per os (Baker

1994). Takvom primjenom postiže se ista razina estradiola i estrona u serumu kao pri peroralnoj terapiji, ali je omjer E2:E1 povoljniji, vrlo blizu fiziološkom omjeru tih hormona žena u premenopauzi (Jasonni 1988). Kod duže primjene transdermalne terapije razina ukupnog kolesterola i LDL-a u serumu se smanjuje. Isto tako razina triglicerida u serumu smanjuje se nakon jednogodišnje terapije za 10%, a poslije trogodišnje terapije za više od 16%(Whitcroft et al. 1994). Treba napomenuti da transdermalna terapija ima i neke nedostatke od kojih je najznačajnija lokalna iritacija kože na mjestu aplikacije, što se češće viđa kod primjene naljepaka, a rijetko kod uporabe gela.

Indikacije za transdermalni put primjene estrogena u HNL-u imaju žene u postmenopauzi koje uz peroralnu terapiju imaju hipertenziju, žene s kroničnom bolesti jetre, kao i one koje istovremeno uzimaju lijekove koji stimuliraju enzime jetre (McKeon VA 1994). Taj oblik terapije preporuča se i pušačicama i onim ženama koje pate od migrenoznih glavobolja, fibrocistične bolesti dojke , trigliceridemije ili tromboembolijske bolesti (Lufkin&Ory 1994). Pokazalo se da je sedmodnevni transdermalni naljepak dobar za vazomotorne simptome koje uklanja brzo i učinkovito (Von Holst&Salbach 2002). Ženama koje boluju od diabetes tipa 2 preporuča se upotreba transdermalnih estrogena zbog toga što povećava osjetljivost na insulin za 50% (Borissova et al. 2002).

5.2.LOKALNO ENL

5.2.1. Nazalna primjena

Pokazalo se da 300 μg/dan 17 β estradiola primjenjenog preko sluznice nosa učinkovito reducira simptome menopauze, i dobro je prihvaćen od strane žena (Studd et al. 1999). Farmakokinetika intranazalno primjenjenog estradiola razlikuje se od transdermalne i oralne primjene. Već 10-30 minuta nakon nazalne primjene postižu se maksimalne koncentracije estradiola u cirkulaciji, koje onda u roku od 2 sata padaju na 10% vršne vrijednosti. Niske doze estrona i proteina koji prenose spolne hormone (SHBG) prisutne u žena nakon nazalne primjene estradiola upućuju na to da je tim putem izbjegnut prvi prolaz kroz jetru (Sitruk-Ware 2007).

5.2.2. Vaginalna primjena

Glavna indikacija za vaginalnu primjenu estrogena je urogenitalna atrofija, jer velik broj žena uz sistemsku primjenu hormona navodi suhoću vagine, dispareuniju i učestalo mokrenje (Burger 2004).

6. RIZICI HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA

U svrhu uspoređivanja dobrobiti i rizika HNL provedene su brojne opservacijske i randomizirane studije. Svi rizici dugotrajnog uzimanja HNL su niski. Rizici ovise o dobi u kojoj žena počinje koristiti HNL, vrsti preparata, dozi, kao i putu unosa hormona te trajanju korištenja HNL-a. Rizici su posebno ovisni o zdravlju žene, debljini i njezinim životnim navikama (Šimunić et al. 2013).

Glavna studija prekretnica koja se snažno suprotstavila dotadašnjem znanju i iskustvu o HNL-u, i uvelike doprinijela značajnom padu u korištenju hormona u postmenopauzi bila je Women's Health Initiative. To je studija koja je trajala 5,2 godine i bila prijevremeno prekinuta. Ona je upozorila na statistički značajno povećanje rizika raka dojke, koronarne srčane bolesti, cerebrovaskularnog inzulta i plućne embolije. Studija je našla i statistički značajno smanjenje rizika prijeloma kuka i kolorektalnog carcinoma (Jyotsna 2013). Godinu dana nakon što je studija zaustavljena, izašao je članak koji potvrđuje kako kombinirana terapija estrogenima i gestagenima povećava rizik od demencije. Zaključak studije je kako hormonsko nadomjesno liječenje nosi više rizika nego dobrobiti.

Rezultati WHI studije izazvali su snažne znanstvene rasprave, i brojne kritike upućene na račun te studije bile su opravdane. Glavni problem studije bila je visoka prosječna životna dob žena na početku studije, od 63,2 godine. Kako su glavna indikacija za primjenu HNL, menopauzalne tegobe u vidu valova vrućine i znojenja koje se pojavljuju u prvim godinama postmenopauze, tako je prije svega najvažniji učinak hormonske terapije na žene dobi 50 do 59 godina, a ne starije. Osim što su bile starije, žene uključene u WHI studiju bile su i pretile, trećina ih je pušila, imala hipertenziju ili su već ranije duže vrijeme koristile HNL (Mimica-Matanović 2006).

Bez obzira na upitnu statističku značajnost svih nalaza WHI studije , na pozitivne rezultate Nurses Health Study i drugačije nalaze u mlađih žena, upotreba HNL-a se do danas nije uspjela afirmirati. Zato se neprestano objavljuju nove metaanalize i istraživanja.

6.1.RIZICI ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI

KVB su glavni uzrok smrti žena u postmenopauzi. Od njih umire 33-50% žena, što je 12-15 puta veći rizik od onog kojeg nosi rak dojke. Činjenica da su KVB rijetke u premenopauzi, čak 6-7 puta rjeđe nego u muškaraca, govori nam da estrogeni smanjuju rizik za aterosklerozu.

Dobrobitni učinak HNL na KVB ovisi o integritetu i funkcionalnom status endotela koronarnih krvnih žila. Zato je u postizanju pozitivnog učinka važan što raniji početak primjene HNL. U zdravih postmenopauzalnih žena HNL poboljšava endotelnu funkciju potičući vazodilataciju, sniženje LDL-kolesterola i povišenje HDL-kolesterola, te sniženje markera rizika kao što su homocistein, CRP i lipoprotein (a).

6.1.1. Koronarna srčana bolest

U WHI studiji dokazano je značajno povećanje rizika od koronarne srčane bolesti u prvoj godini liječenja pomoću kombinacije 0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA. Nakon pet godina liječenja povećanje rizika nije bilo statistički značajno. Ne zna se odnosi li se taj rizik i na niže doze, ostale terapijske kombinacije i načine primjene (Burger 2004).

HNL ne smije se primjenjivati za sekundarnu prevenciju koronarne srčane bolesti, tj za smanjenje rizika od koronarne srčane bolesti u žena u kojih je već započeo proces ateroskleroze. Dokazano je da hormonsko nadomjesno liječenje ima protektivni učinak na krvne žile koje imaju zdrav endotel. Liječenje treba započeti na vrijeme i koristiti kroz što duži period. Primarna prevencija koronarne bolesti srca za sada nije indikacija za HNL (Lobo 2013).

6.1.2. Moždani udar

U mlađih žena od 60 godina, moždani udar je rijedak. Sve randomizirane studije ukazuju da HNL primjenjeno u niskoj dozi kao i transdermalna primjena hormona ne povisuju rizik od moždanog udara, ukoliko se s primjenom hormona započne u perimenopauzi (Šimunić et al. 2013). U WHI studiji nađeno je malo povećanje rizika od ishemijskog moždanog udara prilikom

kombinacije 0,625 mg CEE i 2,5 mg MPA (Burger 2004). To je potvrdila i opservacijska Nurses Health Study.

6.1.3. Venske tromboembolije

Egzogeni i endogeni estrogeni, kao i debljina, povisuju rizik za venske tromboembolije. Transdermalna primjena HNL ne dovodi do povećanja rizika za nastanak VTE. Kod duže primjene transdermalne terapije razina ukupnog kolesterola i LDL-a u serumu se smanjuje. Isto tako razina triglicerida u serumu smanjuje se nakon jednogodišnje terapije za 10%, a poslije trogodišnje terapije za više od 16% (Whitcroft et al. 1994). Razlog tome je što se estrogeni oslobađaju direktno u cirkulaciju i tim putem izbjegava se gastrointestinalni trakt i metabolizam prvog prolaza kroz jetru (Corson 1993).

6.2.RIZICI ZA RAK

6.2.1. Rak endometrija

Dobro je poznato da žene koje nisu prethodno histerektomirane, a u postmenopauzi primaju hormonsku terapiju samo estrogenima, imaju povećan rizik od razvoja karcinoma endometrija. To je potvrdila i Million Women Study. Pokazala je i kako primjena tibolona također povećava rizik od razvoja karcinoma endometrija, dok kombinirana primjena estrogena i progesterona zajedno, umanjuje rizik (Beral et al. 2005).

6.2.2. Rak debelog crijeva

Rizik za rak debelog crijeva je za 30 do 40% niži uz višegodišnju primjenu HNL-a. To je potvrdila i WHI studija. Zaštitni učinak postoji samo kada se primjenjuje kombinacija estrogena i progesterona, te traje i do 5 godina nakon prestanka HNL-a. Samo ENL nema zaštitnu ulogu (Jyotsna 2013).

6.2.3. Rak jajnika

WHI studija nije utvrdila povišenje rizika za rak jajnika (Morch et al. 2009). Nasuprot tome, analizom rezultata Million Women Study dobivenih na 948 576 žena uključenih u studiju, u trajnju od 5 godina, potvrđeno je kako žene koje trenutno uzimaju HNL imaju povećan rizik od oboljevanja i umiranja od karcinoma jajnika, za razliku od žena koje ne uzimaju ili su prije

uzimale HNL. Rezultati pokazuju kako se na svakih 2 500 žena liječenih HNL pojavljuje jedan dodatan slučaj karcinoma jajnika, a na svakih 3 300 žena liječenih HNL, jedna dodatna smrt od karcinoma jajnika. Rizik oboljevanja je veći u žena koje primjenjuju kombiniranu terapiju estrogenima i progesteronima, od žena koje koriste samo terapiju estrogenima, ekvivalentno raku dojke (Beral et al. 2007).

6.2.4. Rak dojke

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest u žena. Otprilike jedna četvrtina svih žena koje boluju od raka, boluje od raka dojke. Svake godine se javi 1.4 milijuna novodijagnosticiranih slučajeva i taj broj je u stalnom porastu (Ferlay et al. 2010). Najviša incidencija raka dojke je u žena starijih od 60 godina. U 10% oboljelih bolest je uzrokovana nasljednim faktorima (Speroff 1999).

Već se dugi niz godina postavlja pitanje postoji li utjecaj steroidnih hormona na rak dojke. Danas se zna da je rizik od karcinoma dojke snižen u stanjima povišene razine estradiola, kao što su trudnoća i upotreba hormonske kontracepcije. Endogeni i egzogeni estrogeni povećavaju rizik od karcinoma dojke za 2,8% godišnje, što nije statistički značajno (Sperhoff 1999). Rak dojke raste 10 godina do veličine od 1cm i s obzirom na to da je učestalost najviša u žena iznad 65 godina, zaključujemo da rak dojke počinje rasti u hipoestrogenom stanju. Danas postoje oprečni rezultati o riziku za rak dojke u žena koje koriste hormonsko nadomjesno liječenje. Razlog tome su problem u interpretaciji studija, različite doze i trajanje HNL-a, te udruženost s ostalim rizičnim čimbenicima koji doprinose razvoju karcinoma. Žene koje koriste kombinaciju estrogena i gestagena dulje od 5 godina imaju povećan rizik za rak dojke (Stuenkel et al. 2012). HNL potiče rast već postojećeg karcinoma dojke, a ne inducira nastanak novog.

Million Women Study je potvrdila da žene koje trenutno koriste hormonsko nadomjesno liječenje imaju veći rizik za razvitak karcinoma dojke od onih koje ne koriste HNL ili su ga koristile u prošlosti (Gray 2003). Isto tako žene koje koriste kombiniranu terapiju estrogenom i progesteronom imaju veći rizik od onih koje koriste samo estrogen. Učinak je vrlo sličan bez obzira na mjesto i dozu primjene hormona, kako za oralnu, transdermalnu i subkutanu primjenu, a nema razlike ni u načinu primjene hormona bilo da se daju kontinuirano ili sekvencijski (Jyotsna 2013). Pet godina nakon prestanka uzimaja HNL-a osobe imaju jednak rizik oboljevanja od karcinoma dojke kao i one koje ga nisu nikad koristile (Burger 2004).

Rak dojke u korisnica HNL otkriva se češće i u ranijem stadiju bolesti. U njih se češće provodi i mamografija. Tumor je manji, ima bolju prognozu, učestalost pazušnih metastaza duplo je manja, histološki tip tumora je povoljniji, te je snižen rizik za fatalni ishod (Burger 2004).

7. VRSTE HORMONA U POSTMENOPAUZALNOM LIJEČENJU

Tablica 2. Vrste estrogena i gestagena u sastavu HNL-a (Šimunić et al. 2013)

ESTROGENI U HNL/ENL	PROGESTAGENI(GESTAGENI) U HNL
17 β estradiol (E2)	derivati progesterona
Estradiol valerat	- mikronizirani
Konjugirani konjski(CEE)	- didrogesteron
Estron piperazin sulfat	- medroksiprogesteron acetat(MPA)
Estriol (E3)	- ciproteron acetat(CPA)
Estetrol	- medrogeston
Tibolon	- trimegeston
	derivati 19-nortestosterona
	- nortestosteron acetat (NETA)
	- levonorgestrel (LNG)
	- megestrol acetat (MEGACE)
	derivat spironolaktona
	- drospirenon (DRSP)
	Tibolon

Pripravci za HNL razlikuju se prema vrsti estrogena, progestagena i njihovoj dozi. Aktivnost različitih estrogena i progestagena je različita. Najsnažniji estrogeni su CEE. Sve važnije studije, posebno WHI i HERS istraživale su samo kombinaciju CEE sa medroksiprogesteron-acetatom. (Hulley et al. 2002). Progestageni imaju različite učinke ovisno o vrsti, dozi i trajanju liječenja. Didrogesteron i mikronizirani progesteron ne povisuju rizik raka dojke (De Lignieres et al. 2002). Razlikuju se od MPA i po učinku na krvne žile. Neki progestini presnažno oponiraju

pozitivnom djelovanju estrogena na krvne žile. MPA najsnažnije utječe na trigliceride, trombinske receptore i inzulinsku rezistenciju, te ima glukokortikoidno djelovanje. Noretisteron-acetat (NETA) ima dodatni pozitivan učinak na valove vrućine i osteoporozu. Najniži rizik nose didrogesteron i progesterone (Šimunić et al. 2013).

8. DOZA ESTROGENA U HORMONSKOM LIJEČENJU

Početna doza estrogena odabire se na temelju endogene razine estrogena, potreba i rizika. Danas se preporučuje početi sa HNL u niskoj ili ultraniskoj dozi (Šimunić et al. 2013).

Tablica 3. Niska i standardna (visoka) doza u HNL-u (Šimunić et al. 2013).

ESTROGENI	NISKA DOZA	STANDRADNA DOZA
Oralni E2	0,5-1, mg	2 mg
Oralni CEE	0,3-0,45 mg	0,625 mg
Transdermalno E2	25-37,5 μg	50-100 μg
Transdermalni gel E2	0,5 mg	1 mg
Nazalno E2	150 μg	200-600 μg
E2 valerat	0,5-1,0 mg	2 mg
E2 vaginalno tbl.	10-25 μg	10-25 μg
E3 vaginalna krema	0,5 mg	0,5 mg

9. KONTRAINDIKACIJE ZA HNL

Rak dojke i visok rizik za nastanak raka dojke jedina su stvarna kontraindikacija za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja. Aktivna venska tromboembolija je privremena kontraindikacija i davanje hormona nije primjereno dok se ne saniraju posljedice VTE, i ne utvrdi uzrok nastanka. Rak endometrija je također privremena kontraindikacija i HNL indicirano je 2 godine nakon liječenja (Šimunić&Vujić 2001). U bolesnica s kolelitijazom, bolestima žučnjaka i jetre, mogu se primijeniti transdermalni pripravci.

10. POČETAK I TRAJANJE HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA

Primjena HNL ne preporučuje se bez jasne indikacije. Trenutne indikacije za primjenu hormonsko nadomjesnog liječenja odobrene od US FAD uključuju valove vrućine, urogenitalnu atrofiju i prevenciju osteoporoze, u najkraćem mogućem periodu od 2-3 godine (Nelson et al. 2012).

Odluka o propisivanju HNL donosi se individualno, na temelju ravnoteže potencijanih rizika i dobrobiti, te ovisno o zdravstvenom stanju. Pacijentice trebaju biti svjesne nehormonskih alternativa, uključujući promjenu stila življenja i biljnih dodataka. Važni faktori koje treba uzeti u obzir su dob žene, tip HNL-a, vrijeme koje je prošlo od nastupa menopauze, učinak simptoma na kvalitetu življenja, povijest bolesti, obiteljska povijest bolesti, i vlastite želje. Za žene u kojih se simptomi pojavljuju u kasnim 40-tim i ranim 50-tim godinama, dobrotvorni učinci HNL-a premašuju rizike (Sood et al. 2014)

Ravnoteža između dobrobiti i rizika puno je nepovoljnija za žene kod kojih u anamnezi već postoji koronarna srčana bolest, cerebrovaskularni inzult, duboka venska tromboza ili rak dojke. U takvih žena, HNL se u načelu izbjegava (Sood et al. 2014).

Primjena HNL-a najpovoljnija je u prvih 10 godina od nastupa menopauze. Tijekom tog perioda, estrogenska terapija ne samo da ublažava menopauzalne simptome u žena s niskim rizikom, već ima i pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav i gustoću kostiju (North American Menopause Society 2012). HNL ima i pozitivan učinak na kognitivno starenje. Žene koje iskuse prijevremenu menopauzu ili kiruršku menopauzu, najčešće radi obostrane ovarijektomije, imaju veći rizik za demenciju i kognitivno propadanje, koji se može usporiti primjenom estrogene terapije (Shuster et al. 2009).

I vrsta HNL-a utječe na rizik. Estrogeni sami smanjuju rizik raka dojke dok kombinacija estrogena i gestagena povećava rizik nakon 3-5 godina upotrebe (Chlebowski et al. 2003). Način primjene hormona također je važan, jer niskodozažni transdermalni estrogen u usporedbi s oralnim estrogenom pokazuje niži rizik za kolecistitis, moždani udar i duboku vensku trombozu (Simon 2012).

Prije upotrebe HNL-a nije potrebno dodatno testiranje niti određivanje hormonskog statusa.

Prva kontrola slijedi 6 tjedana nakon početka primjene HNL-a, kako bi se utvrdio učinak na simptome i tolerancija terapije. Zatim slijedi svaka 3 mjeseca tijekom prve godine. Kod prvih kontrola uvijek treba mjeriti krvni tlak i tjelesnu težinu, pitati za nuspojave i načine krvarenja. Na godišnjim pregledima obavlja se pregled dojke, mamografija, ocjenjuju se simptomi i razmatra ukupno zdravstveno stanje (Sood et al. 2014).

Danas se u praksi nastoji ograničiti davanje hormonske terapije na najkraći mogući period, koristeći najniže doze potrebne kako bi se uklonili simptomi i postigli ciljevi liječenja. Produženo hormonsko liječenje je prihvatljivo za žene koje su dobro informirane o potencijalnim rizicima i redovito praćene. To može uključivati žene koje imaju visok rizik od osteoporotičnih fraktura, kojima alternativne terapije ne pomažu (North American Menopause Society 2012).

Ne postoji idealan način za prekid HNL-a. Vazomotorni simptomi se obično vrate u 50% žena, neovisno o njihovoj dobi i trajanju HNL-a. Studije su pokazale prednost postepenog nad naglim prekidom hormonskog liječenja, iako su individualne želje te o kojima na kraju ovisi odluka (Haimov-Kochman et al. 2006).

11. ZAKLJUČAK

Hormonsko nadomjesno liječenje je iznimno korisno u otklanjanju postmenopauzalnih simptoma, te je indicirano uvijek kada ti simptomi umanjuju kvalitetu života. Činjenica da žene jednu trećinu svog života provode u postmenopauzi, naglašava njegovu važnost. Uspoređujući dobrobiti i rizike HNL zaključila bi da dobrobiti daleko premašuju rizike kada se HNL provodi u perimenopauzi i ranoj postmenopauzi. HNL treba provoditi najnižom učinkovitom dozom kroz najkraće moguće vrijeme. Tada ono povoljno djeluje na vazomotorne simtome, neurokognitivnu funkciju, na zdravlje kosti, usporava starenje kože i sprječava urogenitalnu atrofiju. Liječenje uvijek treba biti individualno, ovisno o potrebama i rizicima svake pacijentice. Rizik primjene HNL-a ovisi o trajanju, a ne o dozi hormona, te se prestankom terapije vraća na početne vrijednosti.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn na uloženome trudu, vremenu i korisnim savjetima oko izrade ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelj i prijateljima koji su mi bili potpora tijekom cijeloga studiranja. Njihova podrška mi je uvelike olakšala proteklih šest godina.

13. LITERATURA

1. Šimunić V, Pavičić Baldani D, Šprem Goldštajn M, Škrgatić L. (2013) Hormonsko nadomjesno liječenje: dobrobiti i rizici. Gynaecol Perinatol 22(2):116-123
2. Marshall K, Calvert S. (2012) Menopause. Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. London,UK. Churchill Livingstone Elsevier
3. Šimunić V, Vujić G. (2001) Patofiziologija postmenopauze i hormonsko nadomjesno liječenje. Gynaecol Perinatol 10(suppl.1):106-113
4. Burger H. (2004) Hormone replacement therapy-practical recommendations. Gynaecol Perinatol 13(3):132-137
5. Oldenhave A, Jaszmann LJB, Evareard WTAM. (1993) Hysterectomised women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints then do normal climacteric women of similar age. Am J Obstet Gynecology 168:765-71
6. Hunter MS. (1992) The South East England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. Maturitas 14:117-26
7. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR. (1977) Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in pre-menopausal women. Br J Obstet Gynaecol 84:769-75
8. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W. (1997) Estrogen therapy for severe persistent depression in women. Arch Gen Psychiatr 36:742-4
9. Koršić M, Šimunić V. (2000) Dijagnostika i liječenje osteoporoze. Ginecol Endokrinol Menop 1:5-9
10. Pavičić Baldani D, Strelec M. (2002) Hormonsko nadomjesno liječenje:kome i kada? Šimunić V, Ciglar S, Pavičić Baldani D. patofiziologija menopauze I novije kliničke spoznaje o klimakteriju i postmenopauzi. Zagreb, FotoSoft
11. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. (2001) Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fracture. JAMA 285(22):2991-97
12. Maki PM. (2013) Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. Menopause 20(6):695-709
13. Rocca WA, Grossardt Br, Shuster LT. (2011) Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. Brain Res 1379:188-198

14. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR. (2003) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 289(20):2651-2662
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. (2002) Writing Group for the Women's Health Initiative investigatore. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321-33
16. Jasoni VM, Bulletti C, Naldi S et al. (1988) Biological and endocrine aspects of transdermal 17-beta-oestradiol administration in postmenopausal women. Maturitas 10:263-70
17. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouven GP, Verschoor L, Stoelwinder B, Willikens FLH. (1991) Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. Gastroenterology 100:482
18. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z et al. (2003) Differentia effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 41:1358-63
19. Corson SL. (1993) A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overwiev of key pharmacologic and clinical findings. Internat J Fertil 38:79-91
20. Cheang A, Sitruk Ware R, Utian WH. (1993) A risk-benefit appraisal of transdermal estradiol therapy. Drug Safety 9:365-79
21. Baker VL. (1994) Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants and other methods of delivery. Obstet Gynecol Clinics North America 21:271-9
22. Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS et al. (1994) Long term effects of oral and transdermalhormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. Obstet Gynecol 84::222-6
23. McKeon VA. (1994) Hormone replacement therapy: evaluating the risks and benefits. J Obstet Gynecol Neonat Nursing 23:647-57
24. Lufkin EG, Ory SJ. (1994) Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations. Mayo Clinic Proceedings 69:131-5

25. Von Holst T, Salbach B. (2002) University of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in woman. Maturitas 41(3):231-42
26. Borissova AM, Tankova T, Kamenova P et al. (2002) Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. Gynecol Endocrinol 16(1):67-71
27. Studd J, Pornel B, Marton I, et al. (1999) Efficacy and acceptability of intranasal 17B-oestradiol for menopausal symptoms: randomized dose-response study. Lancet 353:1574-8
28. Sitruk-Ware R. (2007) New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. Climacteric 10:358-370
29. Jyotsna VP (2013) Postmenopausal hormonal therapy: current status. Indian J Endocr Metab 17:S45-9
30. Mimica-Matanović S. (2006) Hormonsko nadomjesno liječenje-stanje nakon stišavanja bure. Pharmaca 44:212-219
31. Lobo RA. (2013) Where are we 10 years after the Woman's Health Initiative? J Clin Endocrinol Metab. 98(5):1771-1780
32. Beral V, Bull D, Reeves G. (2005) Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet 365:1543-51
33. Morch I, Lokkegaard E, Andreasen A, et al. (2009) Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA 302:298-305
34. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. (2007) Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the million women study. Lancet 369:1703-10
35. Ferlay B, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN 2008. International Journal of Cancer, vol. 127, no.12, pp. 2893-2917
36. Speroff L. (1999) Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. New York. Maturitas
37. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE. (2012) A decade after the Women's Health Initiative – the experts do agree. Fertil Steril 98(2):313-314

38. Gray S. (2003) Breast cancer and hormone – replacement therapy. The Million Women Study. Lancet 362:1332
39. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, et al. (2002) Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow up (HERSII). JAMA 288:58-66
40. De Lignieres B, de Vathaire F, FournierS, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttenn F. (2002) Combined hormonereplacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. Climacteric 5:332-340
41. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. (2012) Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions. U.S. preventive services task force recommendations. Ann Intern Med 157:104-13
42. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielen JM, Shuster LT. (2014) Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence based approach. Int J Womens Health 6:47-57
43. North American Menopause Society. (2012) The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 19(3):257-271
44. Shuster LT, Rhodes DR, Gostout BS. (2009) Premature menopause or early menopause: long term health consequences. Maturitas 65(2):161-166
45. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD. (2003) Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy post-menopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 289(24):3243-3253
46. Simon JA. (2012) What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. Climacteric 15(Suppl 1):3-10
47. Haimov-Kochman R, Barak Glantz E, Arbel R. (2006) Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. Menopause 13(3):370-376

14. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime:	Leonora Bračun
Datum rođenja:	17. siječnja 1990. godine
Mjesto rođenja:	Zagreb, Hrvatska
Mjesto stanovanja:	Zagreb, Hrvatska

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

Osnovna škola:	OŠ Josipa Račića (1996.-2004.)
Srednja škola:	V.gimnazija (2004.-2008.)
Fakultet:	Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2008.-2014.)

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2009.-2012.	Aktivni član studentske organiacije 'CroMSIC'
2009./2010.	Član Sekcije za neuroznanost
2011./2012.	Demonstrator na Katedri za patologiju
2012.	Studentska razmjena, Medicinsko sveučilište u Olomoucu, Odjel za neonatologiju i perinatologiju , Olomouc, Češka

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i španjolskim jezikom

Poznavanje programa Microsoft Office