

## SLOVENSKO MENOPAVZNO DRUŠTVO

Strokovni prispevek/Professional article

UPORABA HORMONSKIH PRIPRAVKOV  
V PERIMENOPAVZI V SLOVENIJI

THE USE OF HORMONES DURING THE PERIMENOPAUSAL PERIOD IN SLOVENIA

Damir Franič<sup>1</sup>, Jurij Fürst<sup>2</sup><sup>1</sup> Ginekologija dr. Franič, Celjska 10, 3250 Rogaška Slatina<sup>2</sup> Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Oddelek za zdravila, Miklošičeva 24, 1000 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-07-21; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 3-8

**Ključne besede:** *hormonsko nadomestno zdravljenje; dnevno definirana doza; perimenopavza; sodelovanje žensk***Izvleček** – Izhodišča. Želeli smo pridobiti podatke o uporabi hormonske terapije (HT) v perimenopavzi v Sloveniji. S pomočjo podatkov smo želeli oceniti, kaj se predpisuje največ in kako je predpisovanje porazdeljeno po zdravstvenih regijah Slovenije. Temeljni cilj je s pomočjo dobljenih podatkov oceniti odstotek žensk, starih med 40–65 let, ki trenutno v Sloveniji uporabljajo nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ).**Metode.** Analiza je narejena na osnovi podatkov avtomatske obdelave receptov (AOR). Zanesljivost podatkov je z uvedbo kartice zdravstvenega zavarovanja odlična. Podatki o porabi zdravil so podani v definiranih dnevni odmerkih (DDD) na 1000 prebivalc v starostni skupini 40–65 let na dan. Podatek o številu žensk v starostnih obdobjih in njihovo število v območnih enotah smo dobili iz baz Statističnega urada Slovenije in baze zavarovancev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. DDD je tehnična enota, ki omogoča primerjavo porabe zdravil. DDD je povprečni dnevni terapevtski odmerek zdravila za glavno indikacijo pri odraslih. Enota je gram učinkovine. Podatki AOR so najzanesljivejši od leta 2001 dalje, zato smo natančneje analizirali le leti 2001 in 2002. Za pripravo podatkov smo uporabili seznam zdravil po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji (ATC).**Rezultati.** Ugotovili smo da je poraba NHZ pri ženskah, ki so prejemale usajeno pakiranje zdravil, 12,5% v letu 2001 in 12,4% v letu 2002. Ocenjeno število zavarovank, ki so prejemale NHZ usaj 6 mesecev, je 6,5% za leto 2001 oziroma 6,4% za leto 2002. Glede na DDD se največ predpisujejo estrogene in enofazni estrogene + progestagene, in sicer v starostni skupini 45–55 let. Potem uporaba HT upada. Najmanj se predpisuje konjugirani konjski estrogen in antiandrogeni v kombinaciji z estrogene. Kar zadeva zdravstvenih regij (ZZZS), se največ sistemskih hormonov predpisuje v ljubljanski in novomeški regiji, najmanj pa v murskosobotski in krški. Največ lokalnega estrogena se predpisuje v regijah Murska Sobota, Nova Gorica in Koper, najmanj v krški regiji. Indeks predpisovanja NHZ za leto 2001/2002 kaže od 5–19% manj predpisane HT.**Zaključki.** Kljub temu da se po predpisanih DDD v NHZ lahko primerjamo z Dansko, še vedno premalo žensk nadaljuje s**Key words:** *hormone replacement therapy; daily defined dose; perimenopause; compliance***Abstract** – Background. We want to collect data on the use of hormone therapy (HT) in perimenopausal women in Slovenia. These data were to serve as the basis for evaluation of the most frequently prescribed HT, and of the distribution of prescriptions by Slovene health regions. Consequently, the percent of women aged 40–65 years, current hormone replacement therapy (HRT) users was to be assessed.**Methods.** The analysis was made on the basis of the data collected by the automatic processing of prescriptions (AOR). Reliability of the data has been excellent since the introduction of the health insurance card. The data on drug use are expressed as defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants aged 40–65 years. The information on the number of women in a certain age group and their number in a certain medical region was obtained from the Statistical Institute of Slovenia and from the database of the Institute of Health Insurance of Slovenia. DDD is a technical unit, by means of which drug use can be compared. DDD is a mean daily dose of the drug prescribed for the main indication in adults, the unit being 1 gram of the active substance. The AOR data have become reliable after 2001, therefore our analysis compared the years 2001 and 2002. Comparison of the data was done using the list of drugs prepared according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC) for coding drugs.**Results.** HRT (at least one pack) was found to be used by 12.5% of women in 2001 and 12.4% in 2002. The estimated percent of women receiving HRT for at least 6 months was 6.5% in 2001 and 6.4% in 2002. Considering DDD, most frequently prescribed drugs were estrogens and monophasic estrogens + progesterone, these in the age groups 45–55 years; beyond this age HT was used decreasingly. Conjugated equine estrogen and antiandrogens combined with estrogens were prescribed the least. By medical regions, most systemic hormones were prescribed in the Ljubljana and Novo mesto regions, and least in the Murska Sobota and Krško regions. Local estrogens were most frequently prescribed in the Murska Sobota, Nova Gorica and Koper regions, and least frequently in the Krško region. The HRT prescription rate showed a 5–19% decrease in 2002 compared to 2001.

HT (samo 6,5%). Zato bo treba, zlasti v luči ostrejših indikacij za NHZ, posvetiti več časa izobraževanju v lastnih vrstah, da bi lahko pravilno poučili naše ženske, kako in kdaj se odločiti za NHZ.

## Uvod

Perimenopavza je po definiciji obdobje, ki nastane neposredno pred zadnjo menstruacijo (ko so že prisotne endokrinološke, biološke in klinične značilnosti prihajajoče menopavze), in prvo leto po menopavzi (1).

Klimakterij (stari izraz za perimenopavzo) je po definiciji Mednarodnega združenja za menopavzo (IMS) obdobje prehoda iz reproduktivnega v nereproduktivno obdobje. Tako to obdobje združuje perimenopavzo v njenem širšem pomenu, kar pomeni nekaj let pred in nekaj let po menopavzi (1). Ravno v tem obdobju ženskam že kar nekaj desetletij predpisujemo hormone zaradi različnih indikacij. Predpisovanje hormonov v obdobju klimakterija ima svojo zgodovinsko dinamiko. Robert Wilson je v 60. letih napisal bestseller »Ženska za vedno«, kjer je menopavza predstavljena kot bolezen zaradi pomanjkanja estrogena, estrogen pa kot nekakšen eliksir večne mladosti. V 70. letih je nastal preplah zaradi uporabe neoponirnega estrogena, ki je povzročila raka endometrija. Ponovno uveljavitev je hormonsko zdravljenje doživelo v 80. in 90. letih minulega stoletja, vendar smo danes, vsaj tako se zdi, ponovno na začetku. Ali je treba hormone predpisovati ali ne? Ali jih je treba predpisovati ženskam brez simptomov ali samo tistim, za katere so na mestu? Katere so danes sploh na mestu za predpisovanje hormonov (2)?

Velike epidemiološke prospektivne in randomizirane študije v 90. letih, zlasti HERS I, HERS II, predvsem pa študija WHI, so poudarile nekatere nevarnosti, zlasti pri dolgotrajnem (> kot 5 let) nadomestnem hormonskem zdravljenju (NHZ). Tako so ugotovili večji odstotek srčno-žilnih zapletov, kot so srčni infarkt, možganska kap, venska tromboza in rak na dojki, v povezavi z manjšo incidenco zloma vratu stegenice in raka na debelem črevesju (3-5). Na podlagi teh izsledkov študij so pripravili nove smernice za predpisovanje hormonskega nadomestnega zdravljenja in sicer: 1. NHZ se ne sme predpisovati ženskam zaradi sekundarne preventivne bolezni srca in ožilja, a tudi za primarno preventivo obstajajo primernejše metode, kot je NHZ (telesna dejavnost, opustitev kajenja, znižanje telesne teže, ureditev serumskih lipidov in morebitno uvajanje lipolitičnih zdravil, ureditev krvnega tlaka) (2). NHZ se lahko predpisuje za preprečevanje oz. zdravljenje osteoporoze, vendar ne več kot 5 let. Po tem obdobju je potrebno NHZ po možnosti zamenjati z alternativnim zdravilom za preventivo/zdravljenje osteoporoze (3). Edina prava indikacija za NHZ ostaja zdravljenje nevrovegetativnih klimakteričnih težav, vendar mora biti postavljena individualno glede na natančno anamnezo, laboratorijske in mamografske izvide (6). Sodelovanje žensk (»compliance«) pri NHZ je velik problem. Velike razlike obstajajo med zahodno (40% uporabnic NHZ) in vzhodno Evropo (1-3% uporabnic NHZ), kar je posledica različnih dejavnikov (1). Število histerektomiranih žensk, stopnja izobrazbe in socialno stanje, motiviranost zdravstvenih delavcev, dobro in kontinuirano izobraževanje žensk, poenostavljen način jemanja NHZ, odsotnost stranskih učinkov (krvavitve, boleče dojke, zvišanje telesne teže) bistveno vplivajo na sodelovanje pri NHZ (7). Izjemno pomembna je kakovost »prvega obiska«. Podatki kažejo, da 20% žensk preneha jemati zdravila po 9 mesecih, 30% jih sploh ne začne jemati zdravil, po dveh letih kar 70% preneha z NHZ (8). Zlasti zaradi zadnjih

Conclusions. *Although by the prescribed DDD of HRT Slovenia is comparable to Denmark, HT is not being used continuously by sufficient percent of women (6.5%). Therefore it is mandatory, especially for stricter indications for HRT, to provide better education for professionals, who are to properly advise Slovene women on how and when to decide on HRT use.*

epidemioloških študij o vplivu NHZ na zdravje žensk je vse pomembneje izobraziti žensko o menopavzi in NHZ v takšnem obsegu, da se lahko sama odloči za zdravljenje ali proti njemu. Doslej v Sloveniji nismo imeli jasnih podatkov o predpisovanju hormonov v klimakteriju. Kartica zdravstvenega zavarovanja je omogočila prve natančnejše analize porabe zdravil v l. 2001, in sicer tako na nacionalnem (Slovenija, zdravstvene regije) kot individualnem nivoju (zavarovanec, zdravnik). Namen prispevka je prikazati, kolikšna je poraba NHZ po posameznih skupinah zdravil, ki jih za ta namen uporabljamo in primerjava predpisovanja med zdravstvenimi regijami v Sloveniji. Ob vstopu Slovenije v Evropsko unijo (EU) je prav, da se poskušamo primerjati z nekaterimi državami, ki imajo na tem področju dobre rezultate in ugotoviti, kje je trenutno mesto Slovenije. Vse to je še posebej pomembno zdaj, ko se bomo morali natančneje opredeliti glede indikacij in oblik NHZ.

## Metode

Analiza je narejena na osnovi podatkov avtomatske obdelave receptov (AOR). Vsak recept, izdan v lekarni, se elektronsko posreduje na Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Zanesljivost podatkov je z uvedbo kartice zdravstvenega zavarovanja odlična. Za ugotavljanje porabe zdravil po zdravstvenih regijah, smo vzeli kraj bivanja (poštno številko) zavarovank. Podatki o porabi zdravil so podani v definiranih dnevni odmerkih (DDD) na 1000 prebivalc v starostni skupini 40-65 let na dan, v mednarodnih primerjavah pa v DDD na 1000 prebivalcev na dan. Podatek o številu žensk v starostnih obdobjih in njihovo število v območnih enotah smo dobili iz podatkov Statističnega urada Slovenije in baze zavarovancev Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. DDD je tehnična enota, ki omogoča primerjavo porabe zdravil (9, 10). DDD je povprečni dnevni terapevtski odmerek zdravila za glavno indikacijo pri odraslih. Enota je gram učinkovine. Področje hormonskega zdravljenja ima pri določanju DDD nekatere posebnosti, saj neredko ne gre za trajno - vsakodnevno zdravljenje, terapevtsko obdobje pa je prekinjeno s tedenskim premorom. V teh primerih se tritedenska količina učinkovine deli na celotno obdobje, vključno s premorom. Podatki AOR so najzanesljivejši od 2001. leta dalje, zato smo natančneje analizirali le leti 2001 in 2002. Omogočajo tudi identifikacijo vseh zavarovank, ki so prejele vsaj eno škatlico zdravila. Za določitev tistih zavarovank, ki so prejemale HNZ trajno, smo vključili vse, ki so prejele vsaj 2 recepta in najmanj 150 DDD v koledarskem letu. Te zavarovanke so prejemale zdravila torej teoretično vsaj 6 mesecev.

V prvem sklopu bomo prikazali porabo estrogenov (E), konjugiranih estrogenov, enofaznih pripravkov estrogena in gestagena (G), večfaznih pripravkov estrogena in gestagena in porabo ciproteronacetata z estrogenom (estradiolom - samo Climen). Za pripravo podatkov smo uporabili seznam zdravil po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji (ATC).

- Skupina G03CA (estrogeni) zajema vse estrogene. Estradiol (E<sub>2</sub>) vsebujejo transdermalni estrogene (Climara, Fem7, Estraderm TTS), peroralni estrogene (Estrofem, Progynova) in vaginalni (Vagifem). Estriol (E<sub>3</sub>) se uporablja samo vaginalno

- v obliki vaginalet in vaginalnih krem (Ovestin, Ortho-Gynest). Konjugirane estrogene vsebuje pripravek Premarin.
- Skupina G03FA (E+G, enofazni) je kontinuirana kombinirana HT (Kliogest, Activelle).
- Skupina G03FB (E+G, večfazni) vključuje pripravke s sekvenčno-kontinuiranim (Trisequens) in sekvenčno-cikličnim (Cyclo-Progynova, Estracomb TTS, Cyclo-Menorette) načinom uporabe.
- V Skupini G03HB (antiandrogeni in estrogeni) je vključen le estradiol s ciproteronom (G03HB01, Climen).

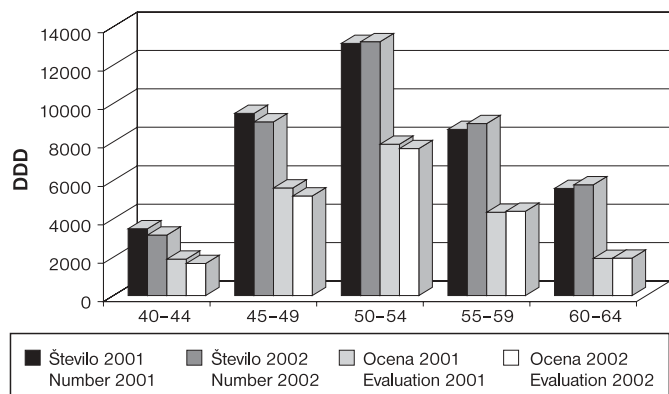
## Rezultati

V razpredelnici 1 je prikazano število žensk, starih od 40–65 let, ki predstavljajo ciljno skupino za NHZ. V Sloveniji je 321.986 žensk, ki so možne uporabnice hormonov.

Razpr. 1. Število žensk v starostni skupini 40–65 let po zdravstvenih regijah ZZZS v Sloveniji.

Table 1. The number of women from 40–65 years of age according health insurance region in Slovenia.

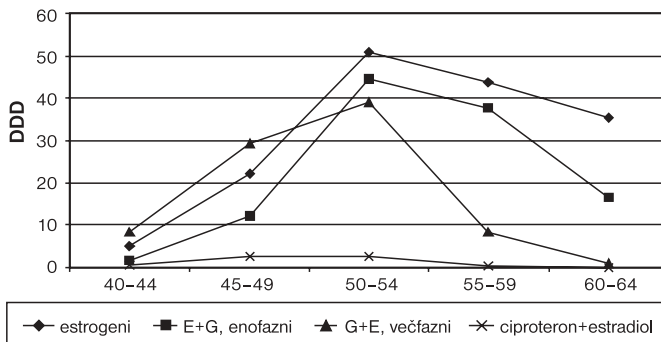
Območna enota County region	Število žensk No. of women
Celje	30.039
Nova Gorica	16.437
Koper	23.290
Kranj	31.200
Ljubljana	99.222
Maribor	54.216
Murska Sobota	19.860
Novo mesto	15.668
Ravne na Koroškem	21.242
Krško	10.812
Slovenija	321.986



Sl. 1. Število žensk, ki so v l. 2001 in 2002 prejele vsaj eno škatlco NHZ (število) in število žensk, ki so prejemale NHZ vsaj 6 mesecev (ocena).

Figure 1. The number of women, who used at least one package of HRT and the number of women who used HRT at least six months, in the year 2001 and 2002.

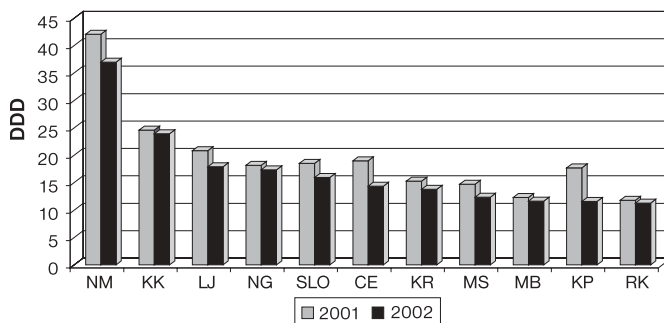
Na sliki 1 je prikazana izrazita razlika med številom uporabnic, ki jim je bilo uvedeno NHZ in številom tistih, ki so jemale NHZ vsaj 6 mesecev. V letu 2001 je 40.292 žensk prejelo vsaj eno pakiranje NHZ, kar je glede na skupno število žensk v Sloveniji v dobi 40–64 let (321.986), 12,5%. Vsaj 6 mesecev jih je jemalo NHZ 6,7% v letu 2001 oziroma 6,4% v letu 2002. To pomeni, da je samo 53,6% v letu 2001 in 52% v letu 2002 nadaljevalo NHZ. Ostalih 46,4% oziroma 48% je prenehalo jemati NHZ ali pa se za NHZ sploh niso odločile.



Sl. 2. Poraba posameznih skupin NHZ v letu 2002 po starostnih skupinah v št. DDD/1000 prebivalk v starostni skupini 40–65 let.

Figure 2. The use of some regimen of the HRT according age group in DDD/1000 women from 40–65 years of age.

Slika 2 kaže, da je največ uporabnic HT med 50. in 54. letom, nato uporaba HT strmo pada, kar je zlasti opazno pri večfazni G+E. Največ žensk uporablja čisti estrogen in kontinuirano-kombinirano E+G zdravljenje. Po 64. letu starosti uporaba večfaznih G+E in ciproterona+E povsem upade.



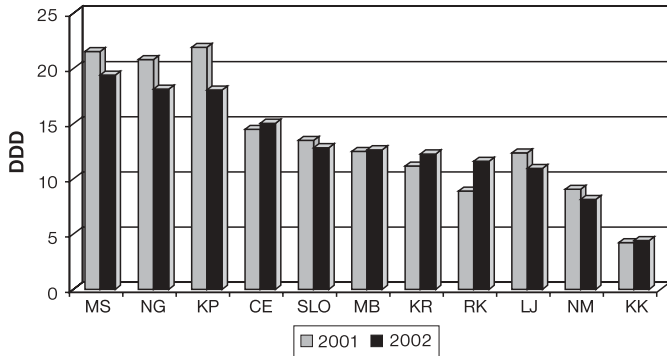
Sl. 3. Poraba estradiola v DDD/1000 prebivalk v starostni skupini 40–65 let v Sloveniji (SLO) in po območnih enotah v l. 2001 in 2002.

Figure 3. The use of estradiol in DDD/1000 women 40–65 years of age in Slovenia and health region in the year 2001 and 2002.

Na sliki 3 je prikazana poraba estradiola v Sloveniji in po posameznih OE. Največ estradiola predpisujejo zdravniki v regiji Novo mesto, 42,1 DDD v letu 2001 oziroma 37 DDD v letu 2002. Najmanj estradiola predpišejo v regijah Maribor, Koper in Ravne na Koroškem (12,3/11,7; 17,7/11,6; 11,8/11,3) DDD. Slovensko povprečje je 18,5/16,0 DDD.

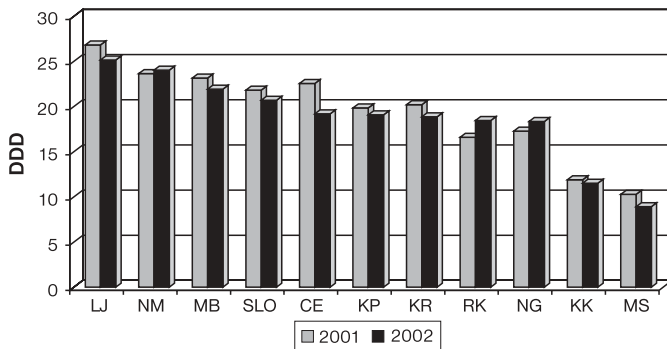
Na sliki 4 je prikazana poraba estrogena za vaginalno uporabo (estradiol). Regije Murska Sobota, Nova Gorica in Koper dominirajo pri uporabi vaginalnega estriola z več kot 20 DDD/1000 prebivalk. Vse ostale regije so na ravni slovenskega povprečja (10–15 DDD/1000 prebivalk), le regiji Novo mesto in Krško izstopata z manj kot 10 oziroma 5 DDD/1000 prebivalk od 40.–64. leta starosti.

V porabi enofazne estrogensko-progesteronske HT (kontinuirano-kombinirano zdravljenje) izstopata ljubljanska in novo-meška regija s 27/25 oz. 24/24 DDD/1000 prebivalk v letih 2001/2002. Najnižjo porabo imata krška in murskosoboška regija z 12/11 oziroma 10/9 DDD/1000 prebivalk v letih 2001/2002. V tej skupini ni pomembnih razlik med letoma 2001/2002, razen v celjski regiji, kjer je bilo v letu 2002 predpisano za 16% manj HT.



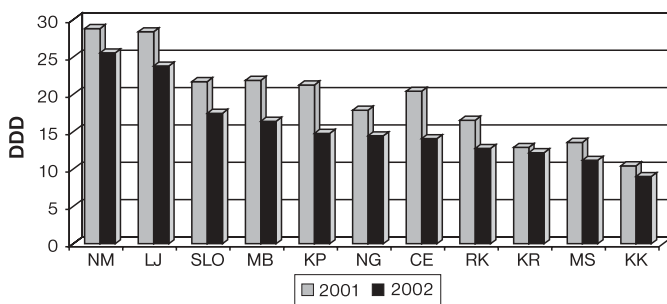
Sl. 4. Poraba estriola v DDD/1000 prebivalk v starostni skupini 40–65 let v Sloveniji (SLO) in po območnih enotah v l. 2001 in 2002.

Figure 4. The use of estriol in DDD/1000 women 40–65 years of age in Slovenia and health region in the year 2001 and 2002.



Sl. 5. Poraba enofaznih pripravkov gestagenov z estrogeni v DDD/1000 prebivalk v starostni skupini 40–65 let v Sloveniji (SLO) in po območnih enotah v l. 2001 in 2002.

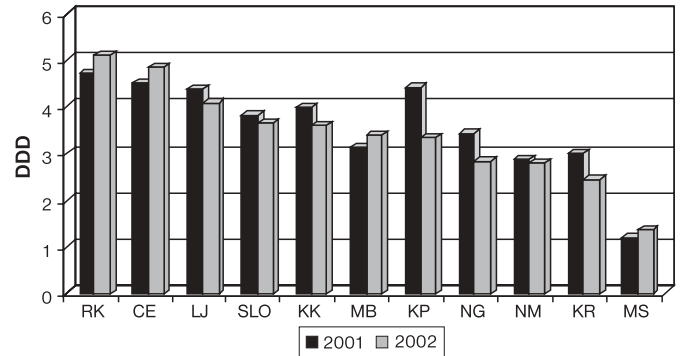
Figure 5. The use of continuous-combined regimen of the HRT in DDD/1000 women from 40–65 years of age, in Slovenia and the health region in the year 2001 and 2002.



Sl. 6. Poraba večfaznih pripravkov gestagenov z estrogeni v DDD/1000 prebivalk v starostni skupini 40–65 let v Sloveniji (SLO) in po območnih enotah v l. 2001 in 2002.

Figure 6. The use of sequential combined regimen in DDD/1000 women from 40–65 years of age in Slovenia and the health region in the year 2001 and 2002.

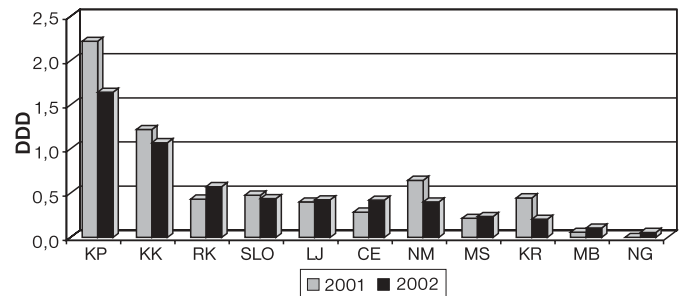
Na sliki 6. je prikazana poraba večfaznih estrogenov in progesteronov. Največja poraba je v novomeški in ljubljanski regiji, najmanjša pa v krški. Razlika v porabi med letoma 2001 in 2002 je izrazitejša. Ponekod je predpisovanje večfaznih pripravkov upadlo celo za 30% (CE, KP) oz. za 26% (MB), v povprečju za vso Slovenijo pa znaša upad porabe 20%.



Sl. 7. Poraba ciproterona in estradiola v DDD/1000 prebivalk v starostni skupini 40–65 let v Sloveniji (SLO) in po območnih enotah v l. 2001 in 2002.

Figure 7. The use of ciproteron and estradiol in DDD/1000 women from 40–65 of age in Slovenia and the health region in the year 2001 and 2002.

Poraba ciproterona z estradiolom je nizka, največ v ravenski regiji s 4,7 v letu 2001 oziroma 5,1 DDD v letu 2002. Slovensko povprečje je 3,7 DDD/1000 prebivalk. Ponovno izstopa murososoboška regija z 1,4 DDD/1000 prebivalk.



Sl. 8. Poraba konjugiranih estrogenov v DDD/1000 prebivalk v starostni skupini 40–65 let v Sloveniji (SLO) in po območnih enotah v l. 2001 in 2002.

Figure 8. The use of the conjugated estrogen in DDD/1000 women from 40–65 years of age in Slovenia and health region in the year 2001 and 2002.

Predpisovanje konjugiranega konjskega estrogena je v Sloveniji tradicionalno skromno, še največ ga predpišejo v regiji Koper in Krško. Slovensko povprečje je 0,4 DDD/1000 prebivalk.

Razpr. 2. Poraba NHZ v Sloveniji (SLO), Švedski (SVED), Finski (FIN) in Danski (DK) v l. 2001 (DDD/1000 prebivalk).

Table 2. The use of HRT in Slovenia, Sweden, Finland, and Denmark in the year 2001 (DDD/1000 women).

	SLO	ŠVED	FIN	DK
E	19,1	23,7	34,2	13,7
E+G kont.	3,7	20,1*	8,8	6,5
E+G sekv.	3,9		13,2	9,1
E+Anti-A	5,6**	0,1**	9,1**	3,2**
Skupaj	32,4	43,9	65,3	32,5

\* poraba eno- in večfaznih pripravkov skupaj

\*\* v skupini estrogen + antiandrogen je vključen še Diane-35

Razpredelnica 2 prikazuje porabo NHZ v Sloveniji in v skandinavskih državah (Švedska, Finska in Danska). Treba je opozoriti, da se podatki za Dansko nanašajo na leto 2000. Po po-

rabi izstopa Finska z skupnih 65,3 DDD, Slovenija se po porabi NHZ lahko primerja z Dansko in sicer 32,5 DDD.

Na razpredelnici 3 so prikazane posamezne skupine NHZ z ustreznimi indeksi porabe 02/01. Prišlo je do zmanjšanja v predpisovanju v vseh skupinah NHZ za 5–19%. Skupaj je bilo v letu 2002 predpisano za 492.292.671 milijonov SIT zdravil za NHZ.

Razpr. 3. Poraba HNZ v DDD/1000 prebivalk na dan v l. 2001, 2002, ustrezní indeks in vrednost receptov v l. 2002.

Table 3. The use of HRT in DDD/1000 women/day in 2001 and 2002, the representative ratio and the recipe value in 2002.

ATC 3	IME ATC	2001	2002	Indeks 02/01	Vrednost receptov 2002
G03C	Estrogeni	19,1	16,4	85,8	176.204.085
G03FA	Gestageni in estrogeni, enofazni pripravki	3,7	3,5	94,5	167.172.441
G03FB	Gestageni in estrogeni, dvo- ali trifazni pripravki	3,9	3,2	81,4	123.885.340
G03HB01	Estradiol in ciproteron	0,6	0,6	95,3	25.030.805
Skupaj		27,4	23,7	86,6	492.292.671

## Razpravljanje

Analiza porabe hormonskih zdravil v perimenopavzi nam omogoča vpogled v predpisovanje NHZ in sodelovanje žensk pri NHZ v Sloveniji. Ugotavljanje sodelovanja je pri NHZ enostavnejše kot pri ostalih zdravilih, saj se predpisuje le v natančno določenih odmerkih, ki so enaki (1 odmerek dnevno) za vse osebe. Drugi razlog, zaradi katerega lahko na podlagi DDD ocenjujemo sodelovanje pri NHZ je indikacijsko območje. Vsi prikazani pripravki sodijo v program NHZ – torej imajo enako indikacijsko območje. Do pred kratkim je to pomenilo:

- zdravljenje klimakteričnih težav,
- preprečevanje in zdravljenje osteoporoze,
- preprečevanje urogenitalnega staranja in
- preprečevanje bolezní srca in ožilja.

Ocenjujemo, da je sodelovanje v Sloveniji v letu 2001 in 2002 približno enako, in sicer 12,5%. To je odstotek žensk, ki so v starosti 40–65 let kadar koli prejemale NHZ (»ever users«). Pomembnejše je, da se je to število zmanjšalo praktično na polovico po 6 mesecih jemanja. Vsaj 6 mesecev je NHZ uporabljalo 6,7% v letu 2001, oziroma 6,4% žensk v letu 2002 (»current users«).

Doslej smo imeli na nacionalni ravni le podatke o številu izdanih receptov za celotno Slovenijo, ne pa podatkov o številu žensk, ki uporabljajo NHZ v Sloveniji (11). Ginekološka ambulanta iz celjske regije je prikazala svoje rezultate na 1541 ženskah, starih od 40–65 let. Ugotovljeno je bilo, da je NHZ kadar koli uporabljalo 310 (20%) žensk. Od tega je po enem letu prenehalo 7% žensk, več kot pet let pa je NHZ uporabljalo 16,7% žensk (7).

Naši rezultati so pokazali, da se NHZ uporablja predvsem v obdobju 50–59 let, razen večfaznih E+G in ciproterona + E, ki se preneha uporabljati že po 55 letu starosti (sl. 2). Tako je tudi strokovno pravilno. Krvavitev je eden najpogostejših razlogov za prenehanje NHZ. Zato sekvenčno-kontinuirano in sekvenčno-ciklično zdravljenje po 55. letu praktično ni upravičeno. Dokazano je tudi, da je sorazmerno tveganje za nastanek raka na dojki statistično največje pri uporabi večfaznih pripravkov E+G. Ferguson in Anderson sta prva opozorila, da je mitotska aktivnost v dojkah bistveno zvišana v času lutealne faze ciklusa. Na ta način sta prvič vplivala na mnenje, da je estrogen odgovoren za nastanek raka na dojki (12, 13). Tudi

endometriji ostane dlje časa aktiven, kar lahko pripelje do hiperplazije endometrija z vsemi posledicami, ki jih lahko to stanje povzroča. Podatek, da kontinuirano-kombinirano zdravljenje zelo dobro spremlja porabo čistega estrogena in da se predpisuje tudi po 60. letu starosti, je ugoden (sl. 2).

Enofazni pripravki E+G imajo poleg čistega E zaradi kontinuirane koncentracije progesterona najmanj negativnih vplivov na parenhim dojke in na sluznico endometrija, kjer povzroča atrofijo in s tem preprečuje krvavitev.

Zaradi negativnega medijskega vpliva velikih epidemioloških študij (HERS I, HERS II, predvsem pa WHI) je tudi v Sloveniji prišlo do zmanjšanja NHZ. Najbolj izrazit padec je pri porabi večfaznih pripravkov, najmanjši pa pri enofaznih pripravkih, kar je tudi strokovno primerno.

Vse epidemiološke študije, ki so v zadnjem desetletju nastale in so spremenile nekatera čvrsto zasidrana stališča o indikacijskih območjih NHZ, so uporabljale izključno konjugirani konjski estrogen (CCE) v kombinaciji z medroksiprogesteronacetatom (MPA). V Sloveniji uporabljamo predvsem naravne estrogene, uporaba CEE je minimalna. Razen na obali (KP) je poraba CEE manj kot 1 DDD/1000 prebivalk. Poleg tega je pomembna farmakokinetika peroralnega estrogena, ki ima na splošno slabšo biorazpoložljivost kot kožni obliž. Zaradi jetrne stimulacije spolnega hormona, ki veže globulina (SHBG), je biorazpoložljivost 50 µg E<sub>2</sub> v obližu večja kot 2 mg 17 beta estradiola v tableti. 0,625 mg CEE spodbudi po treh mesecih uporabe SHBG za 100% v primerjavi z 42-odstotnim porastom po 1mg naravnega 17 beta estradiola, kar pomeni za 50% boljše biorazpoložljivost le-tega v primerjavi s CEE (14).

Zaradi uroginekološkega staranje trpi od 30% do 50% žensk v pomenopavznem obdobju (15, 16). Za zmanjševanje klimakteričnih težav priporočajo 50–100 µg estradiola na dan, za odpravljanje uroginekoloških simptomov pa zadostuje 8–10 µg/dan, kar je samo 10–15% sistemske dnevne doze. Zato je uporaba estriola, ki je kratkodelojuči estrogen smiselna, ko se odločamo samo za odpravljanje posledic uroginekološkega staranja. Največ lokalnega estriola uporabljajo v mursko-soboški, novogoriški in koprski regiji, in sicer med 18–22 DDD. Najmanj ga uporabljajo regije, ki uporabljajo več sistemskega estrogena (LJ, NM). Včasih bi bilo dobro kljub sistemski uporabi estradiola dodati še lokalno estriol, ker nekateri viri navajajo, da ima 10–25% pomenopavznih žensk, ki že uporabljajo NHZ, še vedno težave zaradi urogenitalne atrofije (15).

Uporaba antiandrogenov z estrogeni v Sloveniji ni preveč razširjena. Največ jih uporabljajo v regiji RK (5 DDD), slovensko povprečje je med 3,7 DDD/1000 prebivalk. Za sorazmerno majhno število predpisane tovrstne HT je več razlogov. Ciproteronacetat je močan antiandrogen, ki ima poleg svojih ugodnih učinkov na kožo in poraščenost tudi negativne učinke, predvsem na libido in presnovo kosti. Dokazano je, da na osteoblastih, osteoklastih in osteocitih obstajajo poleg estrogenskih tudi androgenski receptorji. Ker je estrogen odgovoren za stimulacijo progesteronskih receptorjev na osteoblastih, je za preprečevanje osteoporoze primernejše uporabljati estrogen z »androgenim« progesteronom kot samo čisti estrogen. Uporaba antiandrogena v pomenopavzi je vprašljiva tudi zato, ker je androgen »domači« hormon v pomenopavznem obdobju, iz katerega se z aromatizacijo v nadledvičnih žlezah sintetizira estron (E<sub>1</sub>) (17). Zato je uporaba antiandrogena z estrogenom, zlasti v sekvenčno-cikličnem režimu jemanja, zaradi katerih prihaja do cikličnih krvavitev, v pomenopavzi neprimerna. Novi progestageni z antiandrogenim delovanjem, kot je npr. dienogest imajo selektiven antiandrogeni učinek, po drugi strani zelo ugoden vpliv na metabolizem glukoze in zmanjšanje insulinske rezistence. Zaradi kontinuirano-kombinirane sheme imajo dobre obete tudi v pomenopavznem obdobju (18).

## Zaključki

Prispevek je pokazal trenutno stanje v predpisovanju NHZ. Delež žensk, ki so se odločile za NHZ (12,5%) in delež tistih, ki vztrajajo vsaj 6 mesecev (6,7%), je skromen. Razlike med posameznimi regijami pri predpisovanju nekaterih oblik NHZ so velike. Uporaba estradiola in enofaznih pripravkov E+G, ki imajo tradicionalno najboljši vpliv na sodelovanje žensk, se razlikuje do trikrat. V regijah Novo mesto in Ljubljana predpisujejo zdravniki največ NHZ, v Krškem in Murski Soboti pa najmanj. Zakaj je tako, ni jasno. Zakaj ginekolog v Ljubljani ali Novem mestu predpiše v povprečju 2- do 3-krat več NHZ kot ginekolog v Murski Soboti ali Krškem (izjema je le uporaba estradiola)? Ali lahko to pomeni, da nismo enako zainteresirani za menopavzno problematiko in da v nekaterih regijah NHZ ne zaupamo dovolj?

Po velikih epidemioloških študijah, ki so bile narejene v zadnjih desetih letih v svetu, in so naredile velik preplah tako med ženskami kot tudi med zdravniki, so pred slovenskimi ginekologi veliki izzivi. Zato jih bo v naslednjih letih potrebno spodbuditi, da se bolj aktivno vključijo v izobraževanje žensk v perimenopavznem obdobju. Še vedno so ostale absolutne indikacije za predpisovanje NHZ, kot so vazomotorne klimakterične težave, uroginekološko staranje ter preventiva in zdravljenje osteoporoze. Znan je tudi ugoden vpliv hormonov na kožo, sklepe, čutila in starostno demenco. Vrsta in odmerek zdravila morata biti strogo individualizirana; nekaterim za doščajo že pripravki z nizkimi odmerki, nekatere pa potrebujejo standardni odmerek hormonov. Glede na to, da ni hormonskega pripravka, ki bi bil idealen za vse ženske v peri- in pomenopavzi, trenutno lahko izbiramo med številnimi transdermalnimi in peroralnimi pripravki. Podkožni vsadki, kreme, obliži s kontinuirano-kombiniranim E + G načinom uporabe, estrogenska pršila za nos in alternatini načini zdravljenja, kot so fitoestrogeni, bodo omogočili boljše sodelovanje žensk pri NHZ. To bo zagotovo velik izziv tudi za farmacevtsko industrijo, ki ponuja NHZ na slovenskem trgu.

Kljub negotovosti, ki jo je povzročila študija WHI, ostaja NHZ še naprej v veliko pomoč ženskam v perimenopavzi, saj lahko vpliva na njihovo kakovost življenja. Ne smemo pozabiti, da so podobno študiji WHI nekatere študije o oralni hormonski kontracepciji leta 1995 skoraj povsem zavrle to metodo kontracepcije. Takrat je potrebovala svetovna javnost 3 leta, da se je izkristalizirala medicinska resnica.

Potrebna bo večja dejavnost zdravnikov, da izkoristijo vse možnosti NHZ in poučijo svoje bolnice o upravičenosti NHZ. S tem ko bi ženskam NHZ osvetlili z različnih zornih kotov, bi se morda lažje odločile za zdravljenje, hkrati pa bi zaupale bolj zdravnikom kot medijem. Tako bo tudi sodelovanje žensk pri NHZ boljše, kot je bilo doslej.

## Literatura

1. Birkhauser MH. Definitions and epidemiology In: Scientific Material 1<sup>st</sup> Postgraduate Academic Course on Menopause, Toledo, Spain, November 7-11 2001 Toledo: ACH, 2001: 1-11.
2. Houck JA. »What do these women want?«. Feminist responses ro feminine forever, 1963-1980. Bull Hist Med 2003; 77: 103-32.
3. Lemay A. The relevance of the Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice. J Obstet Gynaecol Can 2002; 24: 683-8.
4. Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. Obstet Gynaecol 2002; 100: 1344-53.
5. Flystra DL. Postmenopausal hormone therapy: have HERS II and WHI given any new information? J S C Med Assoc 2002; 98: 299-304.
6. Neves-e-Castro M, Samsioe G, Doren M, Skouby SO. Results from WHI and HERS II - Implications for women and prescriber of HRT. 2002; Maturitas 42: 255-8.
7. Franič D. Compliance in nadomestno hormonsko zdravljenje. In: Zbornik I slovensko-hrvatski simpozij o sodobnih pogledih na menopavzo in andropavzo, Atomske Toplice, 5.-7. 4. Atomske Toplice: Slovensko zdravniško društvo, 2001: 85-90.
8. Ravnikar V. Barriers for taking long-term hormone replacement therapy: Why do women not comply with therapy? In: Proceedings Novo Nordisk Women's Healthcare Symposium. Barcelona; September 13, 1996. Barcelona: Novo Nordisk, 1996.
9. Anon. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDD's) 2002. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2002: 35-7.
10. Anon. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 5<sup>th</sup> edition. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2001: 20-21.
11. Pečar-Čad S, Rupnik-Ravnihar I, Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v l. 2001. Zdrav var 2002; 41: Suppl. 7: 46.
12. Ferguson DJ, Anderson TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to menstrual cycle in the »resting« human breast. Br J Cancer 1988; 44: 177181.
13. Going JJ, Anderson TJ, Battersby S et al. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and arteficial menstrual cycle. Am J Pathol 1988; 130: 193-204.
14. Nachtigall LE, Raju U, Bannerjee S et al. Serum estradiol-binding profiles in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: association with sex hormone-binding globulin, estradiol and estrone levels. Menopause 2000; 7: 243-50.
15. Lukanovič A. Uroginekološko staranje. In: Zbornik I slovensko-hrvatski simpozij o sodobnih pogledih na menopavzo in andropavzo, Atomske Toplice, 5.-7. 4.; 2001: 83-5.
16. Samsioe G. The Gynourinary system. In: Lobo RA, Klesey J, Marcus R. Menopause (Biology and Pathobiology) Academic Press, San Diego California 2000; 22: 327-38.
17. Notelovitz M. The clinical practice impact of the Women's Health Initiative: political vs biologic correctness. Maturitas 44 (2003): 3-9.
18. Graser T, Koytchev R, Romer T et al. Dienogest as a progestin for hormone replacement therapy. Drug of Today 1999; 35 Suppl. C: 115-26.