

NADALJEVALNA MENOPAVZNA ŠOLA 2018

STROKOVNO SREČANJE

5. oktober 2018, Terme Dobrna,

10. oktober 2018, Ljubljana



TERME DOBRNA
HOTELS, SPA & MEDICAL CENTRE

Organizacijski odbor:

prim. Lucija Vrabič Dežman
predsednica

Andrej Eržen, univ. dipl. prav.

Programski odbor:

dr. Marjeta Tomažič
predsednica

prof.dr. Adolf Lukanovič, dr.med.

PROGRAM

asist. prim. dr. Nena Kopčavar Guček, dr. med.	Izsledki raziskav o vplivu hormonskega zdravljenja na dolžino in kakovost življenja
Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med.	Razlika med oralno in transdermalno dostavo hormonov
Doc. dr. Mateja Legan, dr. med.	Osteoporozna in hormonsko nadomestno zdravljenje
dr. Marjeta Tomažič, dr. med.	Hormonsko nadomestno zdravljenje pri bolnicah s sladkorno boleznijo
Doc. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med.	Stanje endometrija in hormonsko zdravljenje
Prof. dr. Adolf Lukanović, dr. med., svetnik	Urinska inkontinenca v perimenopavzi in pomenopavzi
Prof. dr. Bojan Tršinar, dr. med., višji svetnik	Ponavljajoče se okužbe sečil pri ženskah v pomenopavzi
Ula Štok	Dolgotrajni učinki erbijske fototermalne laserske terapije na genitourinarne simptome menopavze
prim. Lucija Vrabič Dežman, dr. med.	Nehormonsko zdravljenje menopavznih težav
Marko Mlinarič, dr. med.	Poročilo o slovenskih priporočilih o menopavzni medicini
asist. Aleksandra Bergant Suhodolčan, dr. med.	Hidradentitis suppurativa - spregledano kožno obolenje

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

Izdajatelj: **IARMR, Dobrna 50, 3204 Dobrna**

Urednica: **prim. Lucija Vrabič Dežman**

Recenzentka: **prim.mag. Alenka Pretnar Darovec**

Leto izdaje: **2018**

Oblikovanje in postavitvev: **Tomaž Blejec za POLPOL d.o.o.**

Tisk: **Zera d.o.o.**

Naklada: **300 izvodov**

Publikacija je izdana v promocijske namene in je brezplačna.

PREDGOVOR

Veseli me, da imam ponovno priliko in čast, da napišem nekaj uvodnih misli k pričujočem zborniku prispevkov menopavzne šole, ki je v zadnjih letih že četrta edicija, ki jo slovenski ginekologi izdajamo pod okriljem TERM DOBRNA in tokrat v organizaciji Slovenskega menopavznega društva Slovenskega zdravniškega društva. To dokazuje, da nam uspeva ohraniti tradicionalno dolgoletno sodelovanje slovenske ginekologije z najstarejšim zdraviliščem v Sloveniji. Dobrobiti tukajšnje zdravilne vode na postoperativno okrevanje bolnic po radikalnih ginekoloških operacijah zaradi najrazličnejših ginekoloških obolenj so poznali že v času avstroogrške monarhije. Priznani dunajski profesor ginekologije in porodništva Ernst Wertrheim, ki je pogosto zahajal v te kraje kot lovec v družbi tedanjega predstojnika ljubljanske ginekološke klinike profesorja Alfreda Valenteja je potem, ko je sam spoznal akrototermalne vrednosti zdravilne vode, pošiljal svoje bolnice na okrevanje v Dobrno, v tedanjo deželo kranjsko. Poleg njega so številne izjemne zgodovinske osebnosti pogosto zahajale v Dobrno z namenom iskanja miru, navdiha in življenske energije.

Po pisemnih virih iz leta 1403 so Terme Dobrna najstarejše delujoče zdravilišče v Sloveniji, sam vrelec pa je znan že iz 12.stoletja. Termalni zdraviliški vrelec v Termah Dobrna je akrototerma s temperaturo 36 stopinj Celzija na izviru in 33 stopinj Celzija v notranjih bazenih. Ima 3,4 % plinskega CO₂ in je blago radioaktivna voda (1,658 Macherjevih enot). Terme Dobrna danes priporočamo za zdravljenje ženskih ginekoloških bolezni, rehabilitacijo revmatičnih, ortopedskih bolezni, popoškodbenih stanj in športnih poškodb, po operativnih posegih v predelu rodi, različnih nevroloških obolenj, psihonevroze ter motenj cirkulacije.

Zbornik predstavlja zbir predavanj, ki so zlati standard t.im. menopavzne šole, ki jo Slovensko menopavzno društvo organizira zadnjih nekaj let. Avtorji prispevkov so različnih izobrazbenih profilov in strok. Tako lahko opazimo, da prispevki ne obravnavajo samo bazične ginekologije, kar potrjuje dejstvo, da se medicina, ki se sicer vse bolj subspecializira po posameznih področjih, istočasno zopet kot po nekakšnem mehanizmu povratne zveze reintegrira in da postaja danes njena interdisciplinarnost večja kot kdajkoli prej. To je posledica neusahljivega razvoja novih tehnologij v diagnostičnih postopkih, kakor tudi v novih načinih zdravljenja. Naše bolnice bomo zmogli dosledno obravnavati le tedaj, če bomo poznali vse fiziološke procese tega obdobja in pravočasno prepoznali tista stanja, ki odstopajo od normalnih procesov staranja.

Natura habet sua iura. Narava ima svoje zakone. Izguba menstruacije pri ženski zaradi prenehanja delovanja jajčnikov povzroči neželene fiziološke spremembe, ki se jim ženske nekoč niso mogle izogniti. Nekoč ni bilo znanja za razlago dramatičnih hormonskih, telesnih in psihičnih sprememb, ki izničijo kvaliteto življenja ženske v tem starostnem obdobju. Danes ob novih dognanjih medicine definiramo to obdobje kot menopavzni prehod. Gre za naraven proces in se zato upravičeno postavlja vprašanje ali ni obravnava te tematike predimenzionirana in tako nevidno stigmatizira žensko z nečim, kar morda nekaterim ni opazno, ni vidno in ni občutljivo. Vendar kakorkoli pristopimo k obravnavi, vedno nas vodi osnoven namen pomagati pri reševanju težav, ki jih povzroča menopavzni prehod. Tako lahko pripomoremo k boljši kvaliteti življenja naših bolnic. Pogosto radi pozabljamo na preproste nasvete in ukrepe, zato je toliko bolj potrebno, da se o teh težavah spregovori brez predsodkov, saj mnogokrat že higiensko dietetski režim ali sprememba načina življenja ali naravni pripravki zadovoljijo pričakovanje ženske.

Namen našega delovanja, naših srečanj in izdaje pričujočega zbornika je prav to, detabuizirati menopavzni prehod kot stigmo, ki načenja samopodobo ženske v tem starostnem obdobju. Človek je nekaj lepega če je človek so dejali nekoč v zgodovini. Pulchra rest est homo, si homo est.

Zbornik naj bo stalni spremljevalec vsem tistim ginekologom, ki ob vsakodnevnem kliničnem delu srečujejo ženske v menopavznem prehodu. Zavedajoč se obveze stalnice zdravstvenih delavcev, da zahteva narava našega dela neprestano strokovno izpopolnjevanje, obnavljanje in dopolnjevanje teoretičnega znanja, priporočam ta zbornik kot obvezno čtivo v prizadevanju za čim bolj kakovostno klinično delo.

Prof. dr. Adolf Lukanović, dr.med.,svetnik

Strokovni direktor Ginekološke klinike UKC Ljubljana

IZSLEDKI RAZISKAV O VPLIVU HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA NA DOLŽINO IN KAKOVOST ŽIVLJENJA

asist. prim. dr. Nena Kopčavar Guček, dr. med.,

Zdravstveni dom Ljubljana in Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Večina menopavznih žensk, po nekaterih podatkih 74,9%, poroča o blagih zdravstvenih težavah, dobri četrtini žensk pa težave v tem obdobju močno zmanjšujejo kvaliteto življenja (1). Hormonsko zdravljenje (HZ) kot nadomestno zdravljenje in druge, ne-hormonske možnosti zdravljenja, burijo diskusije in strokovni in laični javnosti (2).

Pojem kakovosti življenja

Za posameznika je težko predvideti stopnjo kakovosti življenja, ker je zelo individualna. Kakovost življenja ni nujno vezana na zdravje (»health related QoL«) (1,2). Generične študije ocenjujejo bolnikovo celovito telesno in mentalno zdravje v okvirju demografskih in kulturoloških podskupin. Običajni pristop je kombinacija generičnega in za bolezen specifičnega vprašalnika.

Polje raziskav o kakovosti življenja, povezani z zdravjem, je poimenovana s kratico HRQoL (Health Related Quality of Life, z zdravjem povezana kakovost življenja-prosti prevod) in predstavlja stališča s perspektive bolnikov (3).

Spremembe kakovosti življenja v menopavzi

Najpogosteje opisani simptomi menopavze so vročinski oblivi in suhost nožnice; drugi simptomi so nespečnost, nemir, iritabilnost, bolečino v sklepih, motnje spomina in motnje menstrualnega cikla (2). Opolnomočene posameznice imajo več možnosti za soodločanje pri individualnem zdravljenju in za odločanje o kakovosti življenja (1,2).

Vpliv hormonskega zdravljenja na dolžino življenja

HZ je pri uporabnicah in pri raziskovalcih vzbudila upanja in ugibanja, pa tudi strahove in odpor (5-7). Dolgoročno pomanjkanje estrogena lahko vodi v življenje ogrožajoče situacije - srčno žilne bolezni in osteoporozo (5). Menopavza je drugi najpogostejši vzrok za oviranost pri ženskah med 50. in 60. letom starosti (7).

Opazovalne raziskave o HZ izkazujejo zaščito pred srčnožilnimi obolenju pri menopavzalnih ženskah, s posebej učinkovitim učinkom na koronarne žile (t.i. antiageing efekt) (8,9). Potencialno se lahko zveča tveganje za raka dojke (10). Dolgoletno HZ naj bi preprečevalo osteoporozne zlome (11). Predčasno sta bili zaključeni raziskavi Women's Health Initiative v ZDA in Council's Women's International Study of Long Duration Oestrogen After Menopause (WISDOM) v Veliki Britaniji (5, 12, 13).

De Villiers s sodelavci (14) zaključuje: standardno estrogensko HZ lahko zmanjša tveganje za miokardni infarkt in smrtnost, s pričetkom zdravljenja pred 60.letom in/ali znotraj 10 let po menopavzi. Podobni podatki o kombiniranem zdravljenju estrogena s progesteronom so manj prepričljivi kot pri skupini žensk, zdravljeni samo z estrogenom (14).

Tveganje za venski tromboembolični dogodek in ishemično možgansko kap se s HZ poveča, čeprav je absolutno tveganje za kap ob začetku HZ pred 60.letom majhno. Podatki o transdermalnem zdravljenju (0,05 mg dvakrat tedensko) govorijo o manjšem tveganju tromboze z embolijo in ishemične možganske kapi v primerjavi s peroralnim HZ (14).

Za uvedbo HZ v smislu preprečevanja srčno žilnih dogodkov in osteoporoznih zlomov je s strani varnosti svetovana individualna presoja dejavnikov tveganja (15).

Vpliv hormonskega zdravljenja na kakovost življenja

Vročinski oblivi (vazomotorni simptomi, VS) negativno vplivajo na kakovost življenja pri 60 do 80% menopavzalnih žensk (1). Metaanaliza raziskav o HZ je pokazala, da je estrogensko zdravljenje, še posebej v kombinaciji s progestagenom, najbolj pogosta terapevtska strategija za lajšanje VS (7, 14). Pogostnost in intenzivnost VS se zmanjša za več kot 70% že v enem mesecu (16). Metaanaliza 24 kliničnih raziskav, ki so vključile 3329 bolnic, je pokazala 75,3% upad pogostnosti in 87% zmanjšanje jakosti simptomov po uvedbi estradiola ali etinil-estradiola z ali brez dodatka 19-nor testosterona (17).

V raziskavi Women's Health Initiative (WHI) so opazili zvečano tveganja za raka dojke, tromboembolične zaplete, možganske kapi, koronarne bolezni pri ženskah, ki so prejemale hormonsko nadomestno zdravljenje (v primerjavi s tistimi, ki HT niso prejemale)(5). Analize kažejo, da je kratkotrajno HZ povezano z nizkim tveganjem, in da ostaja primerna izbira za zmanjševanje simptomov (18).

Nizkoodmerno zdravljenje z estrogenom, tudi v kombinaciji s progestagenim, je učinkovit način zdravljenja VS (7, 19,20). Potrebna je previdnost pri posameznicah s specifičnimi malignimi obolenji, z motnjami koagulacije in s preobčutljivostjo na hormonske preparate (14). Kratkotrajno zdravljenje (do 5 let) z nizkoodmernimi zdravili in z ustrezno obliko zdravila (transdermalna, vaginalna, sublingvalna, peroralna) naj bi bistveno zmanjšali sopojava HZ in strah ter odpor pri uporabnicah HZ, in prispevalo h kakovosti njihovega življenja (14).

Menopavzni genitourinarni sindrom (MGS) prizadane več kot pol postmenopavzalnih žensk (33). Čeprav MGS lahko povzroča seksualno disfunkcijo in posega v partnerske odnose, ženske oklevajo z iskanjem pomoči. Zdravstveni

delavci, na drugi strani, aktivno ne odkrivajo MGS. Tako pogosto ostaja ne-diagnosticiran in nezdravljen (21).

Ženske z MGS svojih težav pogosto ne povezujejo z menopavzo (4). 59% te težave bistveno zmanjšujejo veselje do spolne aktivnosti, 23% pa jih je celo čutilo manjše veselje do življenja nasploh (22).

Po uporabi nizkoodmernega vaginalnega estrogenskega zdravljenja so poročale o manj bolečih spolnih odnosih, višjo ravnijo zadovoljstva in izboljšavo spolnega življenja (23).

Nizkoodmerno vaginalno estrogensko zdravljenje je učinkovito pri večini menopavznih žensk, s previdnostjo pri posameznikah s hormonsko odvisnimi karcinomi (14, 21).

Tveganje za VTE in verjetnost IMK sta pri transdermalnem zdravljenju v primerjavi s peroralnim zdravljenjem nizka, za vaginalno hormonsko zdravljenje in lasersko zdravljenje pa podatki še niso konkluzivni (14,21).

Zaključki

Na kakovost življenja v menopavznem obdobju najbolj vplivajo vazomotorni in genitourinarni simptomi, na dolžino življenja pa možni srčnožilni dogodki in osteoporozni zlomi.

Varno zdravljenje simptomov menopavze je hormonsko zdravljenje, ki se začne pred 60. letom in /ali znotraj 10 let po menopavzi, z najnižjim še učinkovitim odmerkom, samo z estrogenskimi preparati (Stopnja dokaza 2A).

Na konkluzivne rezultate glede vpliva hormonskega zdravljenja na dolžino življenja, povezano s srčnožilnimi dogodki in z vplivom hormonskega zdravljenja nanje, še čakamo. Dosedanje raziskave imajo stopnjo dokaza med 2B in 3C.

Pred uvedbo hormonskega zdravljenja v menopavzi so ključni individualna presoja dejavnikov tveganja, partnerski pristop z zdravljenju s strani bolnice in zdravnika, spremljanje uspeha zdravljenja in možnih sopojavov, interdisciplinarna obravnava in upoštevanje drugih možnosti zdravljenja menopavznih simptomov (Stopnja dokaza 2A).

Literatura

- Warren MP. Menopause and symptoms: are we too focused on hot flashes? *Menopause* 2012; 19(8): 854. Dosegljivo 01.03.2018 na http://journals.lww.com/menopausejournal/Citation/2012/08000/Menopause_and_symptoms___are_we_too_focused_on_hot_3.aspx.
- Noble N. Symptom management in women undergoing the menopause. *Nurs Stand.* 2018; 32(22): 53-63. doi: 10.7748/ns. 2018. e11041.
- www.isoquol.org, Dosegljivo 02.03. 2018.
- Deeks A. Is this menopause? Women in midlife-psychological issues. *Australian Family Physician* 2004; 33(11): 889-93.
- Gurney EP, Nachtigall MJ, Nachtigall LE, Naftolin F. The women's health initiative trial and related studies: 10 years later: a clinician's view. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142: 4-11.
- Theroux R. Women's decision making during the menopausal transition. *J Am Acad Nurse Pract* 2010; 22(11): 612-621.
- Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N, Dolatian M, Tehrani FR. Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review. *Archives of Iranian Medicine* 2016; 19 (2): 141-46.
- Panico S, Galasso R, Celentano E, Ciardull AV, Frova V, Capocaccia R, Trevisan M, Berrin F. Large-Scale Hormone Replacement Therapy and Life Expectancy: Results From an International Comparison Among European and North American Populations. *Am J Public Health* 2000; 90: 1397-1402.
- Rosano GM, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342(8864): 133-136.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 without breast cancer [see Commentaries 1997; 350: 1042-1043]. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
- Scheider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal density: the Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277: 543-547.
- Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, Meredith SK, Martin J, Meade TW; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190. doi: 10.1136/bmj.a1190. PMID: 18719013.
- Vickers MR, Martin J, Meade TW. The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomized controlled trial. *BMC Women's Health* 2007; 2. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-7-2>.
- de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016 (91): 153-155.
- Reid R, Blake J, Abramson B, Khan A, Senikas V, Fortier M. Menopause and osteoporosis update 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31(Suppl 1): S27 - S30.
- Al-Safi ZA, Santoro N. symptoms. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril* 2014; 101(4): 905-915.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined estrogen/progesteron therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002978.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310(13): 1353-1368.
- Nachtigall LE, Baber RJ, Barentsen R, Durand N, Panay N, Pitkin J, et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. *J Obstetrics Gynaecol Can* 2006; 28(4): 279-289.
- Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, Goodman NF, Kleerekoper M, Licata AA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006; 12(3): 315-337.
- Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clinic Proceedings* Volume 2017; 92 (12): 1842-1849. Dostopno 7. 3. 2018 na [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(17\)30639-0/pdf](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30639-0/pdf).
- Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey. *J Sex Med* 2013; 10(7): 1790-1799.
- Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med* 2017; 14(3): 413-424.
- Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause* 2014 Feb; 21(2): 137-42. doi: 10.1097/GME.0b013e318295236f.

RAZLIKA MED ORALNO IN TRANSDERMALNO DOSTAVO HORMONOV

Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med.,

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani in Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Hormonsko nadomestno zdravljenje je nadomeščanje estrogenov, dodatek progesterona ali ustreznega gestagena pa zaščiti endometrij pred hiperplazijo in karcinomom (kombinirano zdravljenje).

Glede na dostavo učinkovin je hormonsko nadomestno zdravljenje lahko sistemsko ali lokalno. S sistemskim zdravljenjem se učinkovina razporedi po vsem telesu, lokalna pot dostave pa je namenjena delovanju na omejenem delu telesa.

Za različno dostavo so namenjene različne farmacevtske oblike zdravil. Hormoni za oralno dostavo so v obliki tablet, za parenteralno v obliki injekcij in implantov in za transdermalno dostavo v obliki obližev, pršil, gelov ali krem. Vaginalni pripravki pa so v obliki globul, tablet, kapsul, krem, gelov in dostavnih sistemov (obročki).

Razlike med oralno in transdermalno dostavo

V zadnjih letih so številne meta-analize pokazale razlike v učinkih hormonskega nadomestnega zdravljenja pri uporabi različnih farmacevtskih oblik. Najbolj so raziskane razlike med oralno in transdermalno dostavo hormonov (1).

Transdermalni farmacevtski pripravki so izdelki, ki jih apliciramo na površino kože za namenom dostave zdravilne učinkovine skozi kožo v sistemski krvni obtok in naprej do receptorskih mest, ki so oddaljena od mesta aplikacije. Omogočajo konstantne koncentracije v plazmi, imajo manjše tveganje za stranske učinke, zmanjšana je pogostost odmerjanja, boljša je komplanca in predvsem se zdravilna učinkovina izogne pred-sistemskemu metabolizmu.

Oralni estrogeni spremenijo fiziološko razmerje med estronom in estradiolom v korist estrona, pri transdermalni uporabi pa ostaja razmerje podobno predmenopavznemu.

Ker je v primerjavi s transdermalno uporabo zvečano nastajanje vezavnega globulina za spolne hormone (SHBG), se pri oralnih estrogenih zmanjša serumska koncentracija prostega estradiola.

Oralni estrogeni se presnavljajo v jetrih in spodbujajo nastajanje prokoagulacijskih faktorjev. Študije so dokazale večjo aktivnost trombina, manjšo aktivnost plazmina in večje plazemske vrednosti encima inhibitor-poti-tkivnega faktorja (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor-TAFI). Rezultati devetih različnih kontroliranih randomiziranih študij so pokazali, da je tveganje za vensko tromboembolijo večje za 2,1 do 2,5-krat v primerjavi s transdermalno uporabo. Spremljajoča debelost in trombogena mutacije so zvečale tveganje za vensko tromboembolijo do 4,5-krat, medtem ko pri transdermalni uporabi dodatni dejavniki tveganja niso vplivali na skupno tveganje (2,3).

Transdermalna pot uporabe estrogenov je povezana z majhnim, vendar pomembnim zmanjšanjem tveganja za koronarno bolezen v primerjavi z oralnimi estrogeni. Študije so pokazale, da se tudi tveganje za možgansko kap ni povečalo pri uporabi obližev z nižjimi odmerki estrogena, medtem ko se je relativno tveganje pri uporabnicah visokih odmerkov zvečalo za 1,9-krat v primerjavi z ne-uporabnicami hormonskega nadomestnega zdravljenja. Tudi pri hipertenzivnih ženskah s prezgodnjo ovarijsko insuficienco ima transdermalni estrogen prednost pred oralnim.

Oralni estrogeni vplivajo na lipide v krvi: ugodno spremenijo vrednosti serumskih koncentracij holesterola HDL, znižajo holesterol LDL, zvečajo pa trigliceride in C-reaktivni protein. Transdermalni estrogeni imajo manjši vpliv na koncentracije obeh holesterolov, vendar znižajo serumske vrednosti trigliceridov, izboljša se nivo glukoze in občutljivost perifernih tkiv za inzulin, zato skupno zmanjšajo tveganje za srčno-žilne zaplete pri bolnicah z metaboličnim sindromom (3).

Tudi pri prekomerno prehranjenih in debelih ženskah s prezgodnjo ovarijsko insuficienco ima transdermalni estrogen prednost pred oralnim (4).

Zaključek

Pri predpisovanju hormonskega nadomestnega zdravljenja upoštevamo smernice, stališča in mednarodne konsenze, ki skupaj s številnimi opazovalnimi študijami in meta-analizami dokazujejo prednosti transdermalne poti uporabe estrogenov (1-5). Prednosti so dokazne tudi pri odločitvi o hormonskem nadomestnem zdravljenju žensk s spremljajočimi boleznimi kot so hipertenzija, debelost in zvečano tveganje za vensko tromboembolijo (stališča EMAS, NAMS, RANZCOG Board and Council, ESHRE, NICE in AACE).

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
2. Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. Position statement on menopause-2017, Update. *Endocr Pract* 2017; 23(7): 869-80.
3. Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, et al. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 66: 323-6.
4. The ESHRE Guideline Group on POI, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reprod* 2016; 31: 926-37.
5. Khairy de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016; 91: 153-5.

OSTEOPOROZA IN HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

Doc. dr. Mateja Legan, dr. med.,

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Pomanjkanje estrogena v pomenopavzi povzroči neravnovesje v kostni remodelaciji v smeri pospešene kostne resorpcije. Posledično se zniža kostna gostota, upadanje pa je hitrejše, kot če bi bilo le starostno pogojeno. Rezultira v pojavu osteopenije, ki lahko napreduje v osteoporozo. Če le-ta nastopi znotraj 10 let po menopavzi, govorimo o pomenopavzni osteoporozni, tisto po 70. letu starosti pa imenujemo starostna ali senilna osteoporozo. Prvo obeležuje pospešena kostna resorpcija kot posledica pomanjkanja estrogena, drugo pa zavirna kostna formacija kot posledica kronološkega dejavnika staranja (1). Hormonsko nadomestno zdravljenje zmanjšuje tveganje za zlome tako pri ženskah z osteoporozo kot tistih brez osteoporoze in predstavlja unikatno preventivo in zdravljenje osteoporoze znotraj 10 let po menopavzi in pred 60-tim letom (2). Diferentna zdravljenja osteoporoze ne spremenijo tveganja za zlome pri ženskah brez osteoporoze.

Pomanjkanje estrogena in vpliv na skeletno-mišični sistem

Pomanjkanje estrogena v peri- in predvsem postmenopavzi prizadene številne metabolne procese v organizmu, signifikantno in dolgoročno pomembno tudi kostni in mišični sistem. Estrogeni vzdržujejo dinamično ravnovesje v kostni remodelaciji ter zavirajo razgradnjo kostnine. Pomanjkanje estrogena pomakne ravnotežje v smer pospešene kostne resorpcije in v proces izgubljanja kostnine. Receptorji za estrogene so na osteoblastih in preko njih estrogeni zavirajo izločanje liganda iz družine TNF – RANKL (ligand za receptor aktivator jedrnega faktorja kB) iz osteoblastov (3). RANKL se veže na RANK receptor na osteoklastih in preko adaptorskega proteina TRAF-6 aktivira NF-kB ter sprosti transkripcijo genov za aktivacijo osteoklastov. (3). Osteoklasti so tako pomnoženi in spodbujeni k razgradnji kostnine. Estrogeni, bodisi endogeni ali kot hormonsko nadomestno zdravljenje, torej zavirajo kostno resorpcijo in s tem večajo in ohranjajo kostno maso.

Ko nivoji estrogenov v organizmu pomembno padejo, se resorptivni učinek na kostnino pomembno poveča in proces izgubljanja kostne mase steče. Prva leta po menopavzi ženska letno izgubi po 3% kostne mase, zagon resorpcije je tedaj najmočnejši, kasneje se umiri pri 1% letno. Od kostne mase - pridobljene in kulminirane - v mladi odrasli dobi, genetskih dejavnikov in življenjskega sloga je odvisno, ali bo osteopenija in celo osteoporozo nastopila kmalu po menopavzi, kasneje, ali celo nikoli (1).

Pozni učinek pomanjkanja estrogena se odraža tudi na skeletno-mišičnem sistemu. Skeletne mišice prav tako posedujejo receptorje za estrogene, ki so za mišičnino anabolni, kot pri moškem androgeni. Posledica pomanjkanja je mišična šibkost in upad delovne mišičnine, t.i. sarkopenija. Ta proces ni tako izrazit in hiter kot pri osteoporozni, ženske ga lahko dolgo kupirajo s pravilno prehrano in fizično aktivnostjo. Značilen je za starejša zrela leta, po 70. letu starosti. (4)

Osteopenija in osteoporozo

O osteopeniji govorimo, kadar je kostna gostota (izražena v g/cm² kostnega pepela) znižana za 1.0 do 2.4 standardnega odklona od norme za zdravo odraslo osebo. Referenčna merilna mesta so: odsek hrbtenice od 1 do 4 ledvenega vretenca, kolk in vrat kolka ter distalna tretjina radiusa (koželjnice). Če se gostota zniža na 2.5 standardne deviacije ali več govorimo o osteoporozni. Če pride do frakture vretenca ali femurja ob fiziološki obremenitvi, gre za hudo osteoporozo, ne glede na izmerjeno kostno gostoto! (5) V sodobne kriterije za zdravljenje osteoporoze je vključen vprašalnik oz. računalniški algoritem FRAX, ki izračuna tveganja za zlome v 10 letih (6).

Osteoporozo je danes priznana kot pomembna metabolna bolezen kosti znižane kostne mase in spremenjene mikroarhitekture kostnine, ki predstavlja težko breme morbiditete in komorbiditete za pacienta in močno socio-ekonomsko breme za družbo. Po genezi je lahko primarna (pomenopavzalna, senilna) ali pa sekundarna (posledica drugih bolezni, zdravil, imobilizacije).

Zdravljenje

Suplementi kalcija in vitamina D so osnovni preventivni in spremljevalni kurativni ukrepi. Dnevni vnos kalcija 1000 do 1500 mg (ponavadi 1200 mg) ter holekalciferol 1.000 I.E. dnevno (ali 7.000 I.E. 1x tedensko). V primeru pomembne jetrne ali ledvične bolezni posežemo po aktivni obliki vitamina D (25-hidroksi-vitamin D3 ali pa 1, 25- hidroksi- vitamin D3), ob katerem pa je potrebno redno spremljanje serumskega kalcija in kalciurije, zaradi nevarnosti predoziranja. Pri neaktivni obliki vitamina D (holekalciferol) te nevarnosti praktično ni.

Po merilih kurtivne endokrinologije hormonsko nadomestno zdravljenje sodi v preventivo osteoporoz, čeprav ima tudi kurativno vlogo. V kurativni vlogi ga lahko predpišemo pri mlajših ženskah z osteoporozo, posebej če jim po novih merilih še ne pripada diferencialno zdravljenje. V letih po objavi prvih rezultatov WHI študije se je svetovalo največ do 5 let prejemanja HNZ vsled zaščite kostnine, po novem ta meja postaja nekoliko ohlapnejša, saj je kasneje prišlo do delne revizije sklepov WHI študije. Študija WHI je namreč pokazala (7) zvečan riziko cerebrovaskularnih incidentov, venskih tromboemboličnih dogodkov in raka dojke.

Sicer se v zdravljenju osteoporoz uporabljajo zaviralci kostne resorpcije in pospeševalci kostne tvorbe. Prvi predstavljajo najpogostejši pristop. V tej skupini so bisfosfonati, najbolj uporabljano antiresorptivno zdravilo, v uporabi že tretjo dekada. Gre za sintetske analoge pirofosfata z visoko afiniteto za kostni hidroksiapatit. Močno se vežejo na mineralizirano kostnino, posebej v področju remodelacijskih enot. Glede na strukturo aminokislinskih enot poznamo različne vrste bisfosfonatov: risendronat, ibandronat, alendronat, zolendronat. Alendronat je bil prvi bisfosfonat potrjen s strani FDA za zdravljenje osteoporoz. V velikih študijah je bilo dokazano znižanje incidence vertebralnih in nevertebralnih fraktur za 44 – 47 % in zloma kolka za 51% pri ženskah s predhodno vertebralno frakturo (8).

Denosumab je humano monoklonsko protitelo, ki zavira RANKL, in posledično - osteoklastogenezo. Tveganje za nove vertebralne, kolčne in nevertebralne zlome se zniža za 68%, 40% in 20%. Podkožna aplikacija 2x letno zagotavlja dobro adherenco zdravljenja, učinek na povišanje kostne mase in znižanje incidence zlomov po učinkovitosti dosega zolendronat (9).

Anabolno zdravljenje predstavlja stroncijev ranelat, ki ima dvojno akcijo: pospešuje formacijo in zavira resorpcijo kostnine. Kontraindiciran je pri ljudeh z visokim tveganje za srčno-žilne tromboembolične dogodke, kar mu je v zadnjih letih nekoliko zmanjšalo popularnost. Nekakšen analog kalcija v kosti zvišuje kostno gostoto in pomembno zmanjšuje incidenco osteoporotičnih zlomov (10).

Teriparatid, ki je rekombinantni PTH 1-34, ki se daje intermitentno, v obliki dnevni podkožni injekcij, je najmočnejše anabolno zdravljenje osteoporoz in kot takšno rezervirano za hude osteoporoz. Prava nizka doza PTH namreč pospešuje aktivnost osteoblastov in formacijo kostnine (8).

Mesto hormonskega nadomestnega zdravljenja v preventivi in zdravljenju pomenopavzne osteoporoz

Z estrogensko deprivacijo se prične izgubljanje kostne mase že 2-3 leta pred menopavzo. Proces se nadaljuje 5 do 10 let. Pomanjkanje estrogena je povezano zvišanjem življenjske dobe osteoklastov in pospešeno apoptozo osteoblastov. V kostnem mozgu se povečajo koncentracije pro-resorptivnih citokinov, vključno s TNF alfa in interleukin-1, v osteoblastih pa se ob odsotnosti estrogenske zavore pomembno zviša RANKL. Vse to pelje v povečan pool osteoklastnih prekurzorskih celic (1,3, 11).

Znano je, da že povsem nizki nivoji estrogenov delujejo učinkovito preventivno, lahko tudi celo dekada ali več. Mesto HNZ je danes v preventivi osteoporoz, za kurativno vlogo ga lahko predpišemo le pri mlajših pomenopavzalnih ženskah (pred 60. letom) z izmerjeno kostno gostoto v območju osteoporoz in brez kliničnih znakov osteoporoz. Tem pacientkam namreč zaradi majhnega tveganja za zlome v 10 letih še ne predpišemo diferencialnega zdravljenja osteoporoz. Novejše študije tudi kažejo, da je učinek HNZ kot prevenca pred zlomom pri osteoporoznih ženskah manjši, kot se je dolga obdobja predvidevalo, saj so bile v študije zajete zvečina zdrave in osteopenične ženske. Pri njih je HNZ pokazalo dober preventiven učinek, ne pa pri ženskah z osteoporozo (12). Dodatno, osteoporoz se praviloma klinično izrazi po 60.tem letu, ko HNZ več ne uvajamo zaradi tveganj (kardiovaskularni, cerebrovaskularni, rak dojke), ki prevladajo nad koristmi (12).

Wells in sodelavci (13) so v meatanalizi 57 randomiziranih študij pokazali, da je estrogen signifikantno učinkovitejši od placeba v zdravljenju in ohranjanju kostne mase. Znižana incidenca vertebralnih fraktur predstavlja odds-ratio (RR) 0.66 in nevertebralnih fraktur 0.87.

Oralne in neoralne (transdermalne) oblike HNZ dokazano višajo kostno gostoto (14) ugotovljeno pa je, da je vztrajanje v zdravljenju s transdermalnim preparatom manjše kot pri oralnem.

Metaanalize petih randomiziranih študij (14) so pokazale, da v primeru kombinirane HNZ kostna gostota poraste za 1.7% letno, v primeru le-estrogenske terapije pa 1.3% letno. Dodatek progesterona torej pomeni dodaten 0.4% zvišanje kostne gostote, kar je v skladu z objavami iz 90-ih let, ki so progesteron spoznale kot za kostnino trofičen hormon (15), vendar le v primeru predhodnega učinkovanja estrogena. Raziskava je bila narejena na kulturah humanih osteoblastov. Novejša študija na humanih osteoblastih (16) perimenopavzalnih žensk pa je pokazala, da to velja le za fiziološke nivoje progesterona.

Suprafiziološke koncentracije progesterona pa so zavrle diferenciacijo osteoplastov, kar je v skladu z opažanjem, da imajo ženske, ki prejemajo depot progesterona, pospešeno nižanje kostne mase.

Omeniti velja še zdravljenje s selektivnimi modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM). Gre za sintetsko zdravilo z visoko afiniteto in agonističnim učinkom na estrogenske receptorje (ER) v kosteh in kardiovaskularnem sistemu, ter antagonistične učinke na ER dojke in endometrija. Največjo tradicijo ima raloxifen, zadnjih 5 let je na tržišču tudi bazedoxifen (pri nas še ne). Raloxifen za 35 do 40% zniža incidenco vertebralnih fraktur, zniža markerje kostne premene, nima pa pomembnejšega vpliva na incidenco zloma kolka. Po drugi strani, raloxifen spodbuja vazomotorne simptome in nagnjenost k venskimi tromboembolizmom.⁽¹⁰⁾ Ker ne zmanjšuje tveganja za zlom kolka in zaradi stranskih učinkov, je mesto raloksifena v preventivi osteoporoze, saj ob klinično izraženi osteoporozi imamo na voljo učinkovitejša zdravila.

Zaključek

Menopavza in posledični padec nivoja serumskih estrogenov je dejavnik tveganja za osteopenijo in osteoporozo. V kontekstu tega so za ginekologe ključni sledeči konsenzi menopavzne medicine:

HNZ, vključno s tibolonom, je učinkovita preventiva nižanja kostne mase pri pomenopavzalnih ženskah.

HNZ signifikantno zniža tveganja za zlom kolka, vretenc in druge osteoporozne zlome pri pomenopavzalnih ženskah.

HNZ zmanjšuje tveganje za zlome tako pri ženskah z osteoporozo kot tistih brez osteoporoze in predstavlja unikatno preventivo in zdravljenje osteoporoze znotraj 10 let po menopavzi in pred 60-tim letom.

HNZ za preventivo in zdravljenje osteoporoze pri pomenopavzalnih ženskah uporabimo v najnižji učinkoviti dozi.

Literatura

- Lindsay R, Cosman F. Pathogenesis of osteoporosis. In: Lobo RA, ed. Treatment of postmenopausal women. Basic and clinical aspects. 3rd edition. Elsevier Scientific Publishing, USA, 2007: 323-30.
- Shulman LP. Transdermal hormone therapy and bone health. Clin Interv Aging 2008; 3(1): 51-54.
- Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther 2007; 9 (Suppl 1): 1-7.
- Janssen HC, Samson MM, Verhaa HJ. Vitamin D deficiency, muscle function and falls in elderly people. Am J Clin Nutr 2002; 75: 611-5.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forciea MA, Owens DK. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from American college of physicians. Annals Int Med 2008; 149: 404-15.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2013; 24: 23-57.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk 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.
- Schweser KM, Crist BD. Osteoporosis: a discussion on the past 5 years. Curr Rev Musculoscelet Med 2017; 20(2): 265-74.
- Sheedy KC, Camara ML, Carnacho PM. Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2015; 21(3): 275-9.
- Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. Arq Bras Endocrinol Metab 2014; 58(2): 162-71.
- Khosia S. Update on estrogens and skeleton. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3569-77.
- Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD, for the Clinical guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017; 166: 818-39.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23: 529-39.
- Shulman LP. Transdermal hormone therapy and bone health. Clin Interv Aging 2008; 3(1): 51-54.
- Seifert—Klauss V, Schmidmayr M, Hobmaier E, Wimmer T. Progesterone and bone: a closer link than previously realized. Climacteric 2012; 15 (Suppl 1): 26-31.
- Prior JC. Progesterone as a bone trophic hormone. Endocr Rev 1990; 11: 386-91.

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNICAH S SLADKORNO BOLEZNIJO

dr. Marjeta Tomažič, dr.med.

Interna klinika, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Zdravniki, ki skrbijo za zdravje ženske v menopavzi, se zelo pogosto srečajo s sladkorno boleznijo, zato je pomembno, da poznajo vpliv menopavze na pojav sladkorne bolezni in vpliv hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) na metabolizem. Sladkorna bolezen tipa 2 je kronična bolezen, katere incidenca raste s starostjo in je ena najpogostejši kroničnih bolezni, ki je lahko že prisotna, ko ženska preide v menopavzo, pogosto pa se pojavi na novo v menopavzi. Sladkorna bolezen je v skokovitem porastu. Njena prevalenca se je v zadnjih desetletjih povečala tudi v populaciji odraslih žensk. Od leta 1980 do 2014 se je povečala za 60 % (od 5.0% na 7.9%) (1).

Vloga insulina in estrogena

Sladkorna bolezen je posledica pomanjkanja učinkov insulina zaradi njegovega absolutnega ali relativnega pomanjkanja. Pomanjkanje insulina je posledica pomanjkljivega izločanja insulina iz beta celic trebušne slinavke različne stopnje.

Pomanjkanje učinkov insulina pa se pojavi lahko tudi ob njegovi zadostni koncentraciji v krvi ob povečanem delovanju hormonov z insulinu nasprotnim učinkom (kontraregulatorni hormoni) in ob prisotni odpornosti perifernih tkiv (predvsem skeletnega mišičja) na delovanje insulina, kar povzroči zmanjšan prevzem glukoze v periferna tkiva in jetra ter zmanjšan inhibični učinek na lipolizo v maščevju. Odpornost na insulin ima za posledico skupek neugodnih metaboličnih posledic (visceralna debelost, zvišan krvni tlak, zvišana koncentracija glukoze na tešče, znižan HDL holesterol, povišana raven trigliceridov), ki jih imenujemo metabolični sindrom. Dodatno so prisotne tudi povečane ravni mediatorjev vnetja (faktor tumorske nekroze, interlevkin 6, vnetni citokini). Prisotno je protrombotično stanje zaradi povečane ravni inhibitorja aktivacije plazminogena. Povečan je oksidativni stres.

Pomanjkanje estrogenov lahko po različnih mehanizmi povzroči nastanek odpornosti na insulin in metaboličnega sindroma. Estrogeni z delovanjem na hipotalamična jedra vplivajo na vnos hrane, na porabo energije in na razporeditev maščevja. Estrogeni so na nivoju skeletnih mišic, jeter, maščevja in imunskega sistema vpleteni v občutljivost na insulin in preprečujejo kopičenje maščevja v trebušni votlini in vnetje. Estrogeni vplivajo tudi na izločanje insulina (2,3). Metabolični sindrom bistveno poveča tveganja za srčno žilne bolezni in v visokem deležu vodi do nastanka sladkorne bolezni tipa 2 (4).

Tveganje za pojav sladkorne bolezni po menopavzi

Opazovalne raziskave so potrdile večjo pojavnost odpornosti na insulin in metaboličnega sindroma že v prehodnem menopavznem obdobju in v prvih letih po menopavzi, večinoma pa niso potrdile naravne menopavze kot neodvisnega dejavnika tveganja za nastanek sladkorne bolezni. Predvideva se, da je povečanje incidence sladkorne bolezni tipa 2 v srednji starostni dobi ženske (45 do 64 let) posledica sočasnega vpliva debelosti, nastanka odpornosti na insulin, presežka androgenov, motenj spanja in depresije (5). Več raziskav je potrdilo večje tveganje za pojav sladkorne bolezni po kirurški odstranitvi jajčnikov. Nedavno objavljena raziskava Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS) je v skupini 2597 žensk ugotovila, da se je po odstranitvi jajčnikov po 9,2 letih tveganje za sladkorno bolezen povečalo za 57% (6). Prezgodnja menopavza se je v večjem številu raziskav pokazal kot neodvisen dejavnik tveganja za nastanek sladkorne bolezni. V primerjavi z trajanje reproduktivnega obdobja od 31 do 35 let je trajanja reproduktivnega obdobja manj kot 20 let povezano z 15 krat večjo incidenco sladkorne bolezni, medtem ko je 36 do 40 letno obdobje povezano z 50% znižanjem tveganja za nastanek sladkorne bolezni (6).

Vpliv HNZ na incidenco sladkorne bolezni

Ženske, ki so se zdravile s kombinacijo estrogena in progesterona v WHI raziskavi, so imele statistično pomembno zmanjšanje incidence sladkorne bolezni (HR, 0.81; 95% CI, 0.70-0.94; P= 0.005). V skupini zdravljeni le z estrogeni, se je znižala incidenca sladkorne bolezni tipa 2 za 14 % (HR, 0.86; 95% CI, 0.76-0.98). Razlika izgine po prenehanju hormonskega zdravljenja. (7). Prva meta analiza randomiziranih raziskav, objavljenih v letih 1966 do 2004, je pokazala, da HNZ zmanjša pojavnost novoodkrite sladkorne bolezni za 30% (8). Meta analiza rezultatov uporabe kombiniranega nadomeščanja estrogena v kombinaciji s progesteronom v randomiziranih raziskavah objavljenih od leta 1997 do 2011, je pokazala, da se incidenca novonastale sladkorne bolezni zmanjša za 39 % (9).

Vpliv HNZ na urejenost glikemije

Zgodnje opazovalne raziskave do leta 2003 National Health and Nutrition

Examination Survey (1988–1994) (NHANES) in Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry sta opazovali vpliv HNZ pri ženskah s sladkorno boleznijo in moteno toleranco za glukozo in rezultati so pokazali, da se je urejenost glikemije izboljšala.

Največja randomizirana raziskava z najdaljšim časom opazovanja The Heart and Estrogen

progestin Replacement Study (HERS), v kateri so prejemale HNŽ ženske z sladkorno boleznijo in koronarno boleznijo srca, je pokazala, da se glikemija na tešče od začetka do zaključka opazovalnega obdobja ni spremenila.

Relativno malo število krajših randomiziranih raziskav je preiskovalo vpliv različnih pripravkov estrogena in kombinacij z različnimi gestageni. Izkazalo se je, da je tako sam konjugirani konjski estrogen, ali v kombinaciji z medroksiprogesteron acetatom, ter sam 17 β estradiol ali v kombinaciji noretisteronom, izboljšal regulacijo glukoze. Ena raziskava pa je našla nevtralen učinek. Transdermalni estradiol sam ali v kombinaciji z didrogesteronom, noretisteronom ali progesteronom, ugodno vpliva na regulacijo glukoze ali pa ima nevtralni učinek (10). Tri »head-to head« raziskave, ki so primerjale oralne in transdermalne pripravke hormonov so pokazale pri obeh načinih zdravljenja nevtralni ali pa ugoden učinek HNŽ na regulacijo glikemije (10-12).

Vpliv časa uvedbe HNŽ po menopavzi

Testirali so tudi ali je vpliv HNŽ na regulacijo glukoze odvisen od časa pričetka zdravljenja po nastopu o menopavze. V raziskavi, kjer so razdelili preiskovanke na skupino, kjer je bila HNŽ uvedena manj kot 6 let po menopavzi in izide primerjali z izidi pri preiskovankah, ki jim je bila HNŽ uvedena več kot 10 let po menopavzi. Izkazalo se je, da se izboljšalo uravnavanje glukoze le pri prvi skupini preiskovank (13). Rezultati te raziskave so skladni z rezultati WHI raziskave, kjer je v skupini, ki so prejemale HNT in so bile starejše od 70 let, bila incidenca sladkorne bolezni večja kot pri mlajših preiskovankah (7).

Vpliv HNŽ na pojav kroničnih zapletov sladkorne bolezni

Raziskav, ki bi raziskovale vpliv HNŽ na pojav mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov pri bolnicah s sladkorno boleznijo ni.

Zaključek

HNŽ zmanjša incidenco sladkorne bolezni. Estrogen sam ali v kombinaciji s progestageni, če ga dovajamo transdermalno ali oralno, ne poslabša ali celo izboljša urejenost glikemije. Ugoden vpliv na metabolizem glukoze lahko pričakujemo, če HNŽ uvedemo do 6 let po menopavzi.

Literatura

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513–30.
2. Lizcano F, Guzman G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *BioMed Research International* 2014; 757-761.
3. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013; Jun; 34: 309-38.
4. Kahn R, Buse J, Ferrannini E & Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005; 48: 1684–1699.
5. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Womens Health (Lond)* 2012; 8: 155–67.
6. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2014; 37: 725–33.
7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353-1368.
8. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538–54.
9. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci* 2014; 30: 350–61.
10. Cornu C, Mercier C, French P, et al. Postmenopause hormone treatment in women with NIDDM or impaired glucose tolerance: the MEDIA randomized clinical trial. *Maturitas* 2000; 37: 95–104.
11. Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 157–64.
12. Araujo DA, Farias ML, Andrade AT. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric* 2002; 5: 286–92.
13. Pereira RI, Casey BA, Swibas TA, Erickson CB, Wolfe P, Van Pelt RE. Timing of estradiol treatment after menopause may determine benefit or harm to insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4456–62.

STANJE ENDOMETRIJA IN HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Doc. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med.,

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Uvod

Že pred več kot 50 leti je bila ugotovljena povezava med monoterapijo z estrogenom in karcinomom endometrija. Zaščito pred tem daje kombinirano hormonsko zdravljenje (HZ) z estrogenom in progestagenom. Ko želimo redne in pričakovane odtegnitvene krvavitve podobne menstrualni krvavitvi, se progestagen dodaja ciklično kar predstavlja sekvencijsko HZ. Če pride ob takšnem zdravljenju do vmesnih in nerednih krvavitev, je to razlog za skrb, nezadovoljstvo pacientke in pogosto razlog za prenehanje s HZ. Namen kontinuiranega kombiniranega HZ je supresija endometrija in preprečitev odtegnitvene krvavitve (1-3).

Endometrija in hormonsko zdravljenje

Estrogeni povzročajo hiperplazijo endometrija in povečajo nevarnost karcinoma endometrija pri ženskah, ki imajo maternico. Karcinom endometrija je tipično hormonsko odvisna neoplazma, ki je posledica estrogenske stimulacije ob neustrezni izpostavljenosti progestagenu. Estrogeni v endometriju povečajo proliferacijo celic in sprožijo nastajanje estrogenskih receptorjev. Progestageni nasprotujejo obema procesoma in tudi povečajo pretvorbo estradiola v estron, ki ima manjšo afiniteto za estrogenski receptor. Progestageni preprečujejo in zdravijo hiperplazijo endometrija, ki je posledica estrogenske stimulacije. Razen starosti in zahodnega načina življenja, so dejavniki tveganja za karcinom endometrija zgodnja menarha, pozna menopavza, debelost in kronični anovulatorni ciklusi, katerim je skupna večja izpostavljenost endometrija endogenim ali eksogenim estrogenom (1-4).

Relativno tveganje za karcinom endometrija je povečano za 2,8 krat pri ženskah, ki so kdajkoli uporabljale le estrogensko zdravljenje (EZ). Ob tem je pomembna dolžina EZ, saj se tveganje za karcinom endometrija večja s trajanjem zdravljenja. Tveganje za karcinom endometrija pada po prenehanju EZ, a je lahko še po 12 letih za 1,9 krat večje kot pri neuporabnicah. Vrsta estrogena ne vpliva na tveganje za karcinom endometrija, saj razlika med 3 krat večjim tveganjem pri konjugiranih konjskih estrogenih (KKE) in 2,6 krat večjim tveganjem pri estradiolu ni statistično pomembna. Tveganje za karcinom endometrija se povečuje z odmerkom uporabljenega EZ (5, 6). Ženske s karcinomom endometrija, ki so uporabljale EZ imajo boljše prognozo. EZ je namreč povezano z nižjim stadijem in gradusom karcinoma endometrija ob odkritju bolezni, najverjetneja zaradi strožjega nadzora in zato zgodnejšega odkritja karcinoma endometrija pri

uporabnicah EZ. Karcinom endometrija nastal ob EZ je lahko manj agresiven. Ugotovili so 4,8 krat večjo smrtnost zaradi karcinoma endometrija pri ženskah, ki niso nikoli uporabljale EZ v primerjavi z uporabnicami (7).

Ustrezna sočasna uporaba progestagena izniči povečano tveganje za karcinom endometrija ob nadomeščanju estrogena. Trajanje izpostavljenosti progestagenu v enem ciklusu ima bistven pomen pri zniževanju tveganja za karcinom endometrija. Relativno tveganje za karcinom endometrija pri manj kot 10 dnevni sočasni uporabi progestagena je 2, pri več kot 10 dnevni sočasni uporabi progestagena je 1,3 in pri kontinuirani uporabi uporabi je 0,9. Manj kot 5 letno ciklično HZ ni povezano s povečanim tveganjem za karcinom endometrija ne glede na trajanje izpostavljenosti progestagenu v vsakem ciklusu. Po petih letih HZ, pa je manjše tveganje za karcinom endometrija pri več kot 10 dnevni uporabi progestagena v vsakem ciklusu (5-7). Pri kontinuirani uporabi gestagena skupaj z estrogenom tveganje za karcinom endometrija ni povečano ne glede na trajanje HZ. Dodajanje progestagena za 12 do 14 dni po dolgi shemi npr. vsake 3 do 6 mesece, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti endometrija, ni priporočeno (8).

Z analizo 30 randomiziranih, kontroliranih raziskav so potrdili učinek EZ in ugoden učinek dodanega progestagena. Ugotovili so, da je bilo v prvem letu HZ manj nerednih krvavitev pri cikličnem HZ v primerjavi s kontinuiranim HZ, po drugem letu pa se je stanje zamenjalo in je bilo manj nerednih krvavitev ob kontinuiranem HZ. Slednje je tudi v daljšem časovnem obdobju bolj od sekvencijskega HZ ščitilo pred hiperplazijo endometrija. Ugotovili so tudi, da je bila hiperplazija endometrija verjetnejša pri režimu dolgega ciklusa, ko so progestagen dodajali le vsake 3 mesece (9).

V WHI študiji niso ugotovili povečanega tveganja za karcinom endometrija pri skupini žensk, ki je prejela KKE in medroksiprogesteron acetat v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (10). Z Million Women Study (MWS) so ugotovili manjše tveganje za karcinom endometrija pri ženskah, ki so uporabljale kontinuirano kombinirano HZ v primerjavi z neuporabnicami HZ, medtem, ko pri uporabnicah sekvencijskega HZ le-tega niso zasledili (11).

Zaradi različne metodologije in različnih kombinacij estrogena in progestagena, je težko primerjati in analizirati raziskave s katerimi so proučevali krvavitve ob HZ. Med študijami se zelo razlikujejo definicije krvavitev, interpretacija le-teh temelji predvsem na samo oceni žensk, ki so v teh raziskavah sodelovale. Predlagali so standardizirano metodo za spremljanje krvavitev ob HZ, kar bi primerjavo različnih oblik HZ olajšala (12).

Dolgo se je neredne krvavitve ob HZ povezovalo z odmerkom estrogena, manj pa progestagena. S kontrolirano, randomizirano raziskavo v kateri so primerjali ultra nizek odmerek estradiola (0,5 mg) in dva nizka odmerka noretisteron acetata (0,25 mg in 0,1 mg) s placebom, so ugotovili, da pri tako nizkih odmerkih obeh hormonov ni pomembne razlike v krvavitvah v primerjavi s placebom. Posledično je zelo malo preiskovank (1-2%) prenehalo s HZ zaradi krvavitev (13).

Intrauterini sistem, ki sprošča 20 µg levonorgestrela, je pri zaščiti endometrija bolj učinkovit kot cikično dodajanje progestagena in je primerljiv s sistemskim kontinuiranim dodajanjem progestagena pri ženskah v peri in pomenopavzi (14).

Ustrezni odmerek mikroniziranega progesterona, za zaščito endometrija, je 200 mg na dan za 10 do 14 dni pri cikličnem HZ in 100 mg na dan pri kontinuiranem kombiniranem HZ, če je odmerek estradiola 2 mg/50 µg ali manj (15).

Zaščitni vpliv na endometrij imajo tudi nekateri selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM). V tujini so na voljo preparati HZ brez progestagena, npr. KKE s SERM. Za razliko od tamoksifena, ki predstavlja prvo generacijo SERM in povzroča tveganje za endometrij (16), vplivajo nizki ali srednje visoki odmerki raloxifena in bazedoxifena, na endometrij, pri ženskah po menopavzi, podobno kot placebo. V visokih odmerkih pa bazedoxifen celo stanjša endometrij in deluje zaščitno (17, 18).

Ob preparatih z bioidentičnimi hormoni, ki so premalo nadzorovani, je povečano tveganje za karcinom endometrija. Progesteron, ki se uporablja v teh preparatih je prešibek, da bi zavrl z estrogeni spodbujeno rast endometrija. Zaradi dvomljive varnosti HZ z bioidentičnimi hormoni, je takšna oblika HZ odsvetovana (19, 20).

Zaključek

Glavna indikacija za dodajanje progestagena v HZ je zaščita endometrija pri nadomeščanju estrogena. Kombinirano kontinuirano HZ ne poveča tveganja za karcinom endometrija, lahko ga celo zmanjša. Pri cikličnem hormonskem nadomestnem zdravljenju je potrebno progestagen dodati za vsaj 10 do 14 dni v ciklusu. Ženske po menopavzi, ki nimajo maternice, progestagena ne potrebujejo. Progesteron tudi ni indiciran pri lokalnem estrogenskem zdravljenju zaradi težav z atrofijo nožnice.

Literatura

1. Dreisler E, Gronlund Poulsen L, Leisby Antonsen S et al. EMAS clinical guide: Assessment of the endometrium in peri in postmenopausal women. *Maturitas* 2013; 75: 181-90.
2. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-70.
3. King R, Whitehead M, Campbell S, et al. Effect of estrogen and progestin treatments on endometria from postmenopausal women. *Cancer Res* 1979; 39: 1094-101.
4. PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
5. Kelsey JL, Whittemore AS. Epidemiology and primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary: a brief overview. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 89-95.
6. Collins JA, Schlesselman JJ. Hormone replacement therapy and endometrial cancer. In: Lobo RA, editor. *Treatment of the postmenopausal woman*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. P. 503-12.
7. Collins JA, Allen L, Donner A, et al. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 1980; 2: 961-3.
8. Hill DA, Weiss NS, Beresford SA, et al. Continuous combine hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1456-61.
9. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD 000402.
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
11. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51.
12. Archer DF, Pickar JH. The assessment of bleeding patterns in postmenopausal women during continuous combined hormone replacement therapy: a review of methodology and recommendations for reporting of the data. *Climacteric* 2002; 5: 45-59.
13. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120-31.
14. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011; 18: 1060-6.
15. Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109-150.
16. Clarke MJ. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000486.
17. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK et al. A 12-month comparative study of raloxifen, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 95-103.
18. Ronkin S, Northingen R, Barakat E et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1397-404.
19. Schmidt P. The 2012 Hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.
20. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203-4.

URINSKA INKONTINENCA V PERIMENOPAVZI IN POMENOPAVZI

Prof. dr. Adolf Lukanović, dr. med., svetnik,
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Spremembe v koncentraciji serumskega estrogena in progesterona se odražajo tudi na urogenitalnem traktu, kar je najbolj izraženo v pomenopavzi, ko pride do zmanjšanja (usihanja) in prenehanja proizvodnje obeh hormonov. Pomanjkanje estrogena povzroči metabolične in trofične spremembe na vseh organih in tkivih, na urogenitalnem področju pa se odraža s skrajšanjem in stanjšanjem vagine, z zmanjšano elastičnostjo, z dvigom pH in posledično spremembo v bakterijski flori. Klinično se te spremembe kažejo s simptomi kot so suhost nožnice, srbenje, levkoreja in disparevnija. Na urinarnem traktu se pomanjkanje estrogena odraža zlasti v spremembah na trigonumu mehurja in uretri, kar skupaj z zmanjšanim tonusom mišic medeničnega dna in spremenjenim metabolizmom kolagena vodi v stresno urinsko inkontinenco, pogosto uriniranje in urgentno inkontinenco (1). Pojavljajo se tudi ponavljajoče se okužbe urinarnega trakta, ki jih diagnosticiramo, če se ponovijo trikrat v 12 mesecih ali dvakrat v zadnjih 6 mesecih.

Povezava estrogena in progesterona s funkcijo in morfologijo urogenitalnega trakta nakazuje tudi možnosti zdravljenja, kadar pride do motenj. Razprave o tem, ali je umestno dodajanje spolnih hormonov pri motnjah, ki so povezane s pomanjkanjem estrogena, so zelo aktualne, zlasti zato, ker so si rezultati raziskav mnogokrat nasprotujoči.

Stresna urinska inkontinenca

Ta izraz je leta 1928 uvedel Sir Eardley Halland in se nanaša na nehoteno uhajanje majhnih količin urina skozi intaktno uretro pri naporu, kašljanju, kihanju, smejanju.

Uretro vzdržuje v normalnem položaju vezivo medeničnega dna. Če je podpora nezadostna, se uretra pomakne navzdol, kadar je intraabdominalni pritisk povečan, kar omogoča iztekanje urina. Za nastanek stresne urinske inkontinence so lahko vzroki tudi spremembe, ki so posledica nosečnosti, dolgotrajnega poroda in zastoja poroda na medeničnem dnu ter spremembe, značilne za pomenopavzo.

Udeležbo spolnih steroidov pri uravnavanju pritiskov v uretri in mehurju potrjujejo raziskave, pri katerih so ugotovili 6 %-no povečanje funkcionalne dolžine uretre v periovulatorni fazi v primerjavi s pomenstrualno fazo (2). Zdravljenje SUI z estrogeni v pomenopavzi temelji na pojavu urogenitalne atrofije s posledično zmanjšanim tonusom pelvičnega dna. Ker so meta-analize raziskav s tega področja pokazale, da estrogeni učinkovito zdravijo urogenitalno atrofijo (3), se nakazuje smiselna uporaba estrogenov tudi pri SUI.

Meta-analiza 28 kliničnih raziskav o učinku estrogenov na urinsko inkontinenco, ki je zajemala 2926 žensk, je v 15 raziskavah pokazala izboljšanje simptomov UUI in SUI pri 374 ženskah, ki so prejemale estrogene v primerjavi s kontrolno skupino 344 žensk (1). Vendar pa analiza raziskav ni ocenila najbolj učinkovitega estrogena niti optimalnega odmerka, ni podatkov o trajanju in načinu uporabe.

V eni od randomiziranih s placebom kontroliranih raziskav sta se estradiol in estriol izkazala kot zelo učinkovita pri lajšanju simptomov motenj v delovanju urogenitalnega trakta (UUI in SUI, nokturija, disurija) pri pomenopavznih ženskah (6), ko so obe vrsti estrogena aplicirali vaginalno.

Mehanizem delovanja estrogenov pri SUI delno razloži raziskava, pri kateri so ugotovili strukturne spremembe v kolagenu in sorodnih proteoglikanih pri SUI (5) žensk v rodni dobi. Vendar pa vloga estrogena v metabolizmu kolagena še ni dokončno raziskana, saj poročajo o zmanjšani in tudi o povečani razgradnji kolagena po zdravljenju z estrogeni (6, 7). Dokončnega stališča o uporabi estrogena pri SUI ni podal niti sistematski pregled analiz 11 randomiziranih raziskav, objavljenih v Medline, Excerpta Medica in Science Citation Index (10). Rezultati analize kažejo, da ima vaginalna uporaba estrogena ugodne učinke na vse vrste motenj pri uriniranju v pomenopavzi, čeprav raziskovalci opozarjajo, da so takšni rezultati lahko posledica velike heterogenosti samih raziskav.

Urgentna inkontinenca

Urgentna inkontinenca je nehoteno uhajanje urina, ki nastane brez vidnega vzroka kot nenadna potreba za uriniranje. Najpogostejši vzrok UUI je neinhibirana kontrakcija detruzorja. Ta je lahko idiopatska zaradi okužbe ali draženja sečnega mehurja in nevrogena, ki nastane zaradi motenj v osrednjem živčevju na ravni inhibicije. Bolnice z UUI imajo lahko te težave med spanjem, po pitju že majhnih količin vode ali če se vode dotaknejo ali jo slišijo teči.

Vloga hormonskega zdravljenja pri UUI tako kot pri SUI še ni dokončno razjasnjena. Alfa in beta estrogenski receptorji so prisotni v vsem urogenitalnem traktu, vključno s sluznico mehurja, trigonuma, uretre in vaginalno sluznico (2), identificirali pa so jih tudi v vseh strukturah, odgovornih za podporo pelvičnih organov (9, 10). Vendar sta obsežni raziskavi Heart Estrogen and Progestin Replacement Study (HERS) in Women's Health Initiative (WHI) kot dvojni slepi s placebom kontrolirani raziskavi pokazali, da naj bi se estrogeni ne uporabljali za preprečevanje in zdravljenje simptomov SUI in UUI, ker so ugotovili celo poslabšanje SUI in v manjši meri UUI (11, 13). Ni jasne razlage, zakaj so estrogeni neučinkoviti pri pomenopavznih ženskah, ki že imajo SUI, možno pa je, da gre za prevalenco estrogenskih alfa receptorjev nad beta receptorji pri starejših ženskah, če upoštevamo, da so bile ženske v obeh raziskavah zvečine stare več kot 66 let. V obdobju pred menopavzo prevladujejo beta estrogenski receptorji, po menopavzi pa so ugotovili le receptorje alfa (13). Zato je smiselna uporaba estrogenov v zgodnji pomenopavzi, zlasti pri UUI, kar se je izkazalo v raziskavi HERS (14) in pri lokalni uporabi estrogena v obliki vaginalnih pesarjev (15). Rezultati drugih kliničnih raziskav kažejo, da je oralna oblika uporabe estrogena manj učinkovita ali neučinkovita v primerjav z uporabo estrogena v lokalni obliki pri UUI (16). V sistematičnem pregledu drugih publikacij o učinkih estrogenov pri hiperaktivnem mehurju (8) pa prevladuje stališče, da je uporaba estrogenov smiselna, saj so potrdili pozitivne učinke v štirih od šestih raziskav (17).

Zaključek

Pojavnost mikcijskih motenj v peri in pomenopavzi kot posledico urogenitalnega staranja lahko pomembno zmanjšamo z lokalnim hormonskim zdravljenjem.

Literatura

1. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogen for urinary incontinence in women. *Cochrane Database, Syst Rev* 2003; 2: CD 001405.
2. Van Geelen JM, Doesburg WH, Thomas CM, Martin CB. Urodynamic studies in the menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle in the urethral pressure profile. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 384-92.
3. Cardoso L, Lose G, Mc Clich D, Versi E, De Konning-Gan S. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of The hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol Jpelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 15-20.
4. Loose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 1029-34.
5. Falconer C, Blomgren B, et al. Different organization of collagen fibres in stress incontinence women of fertile age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 87-94.
6. Falconer C, Ekman-Ordeberg G, et al. Paraurethral connective tissue in stress incontinence women after menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 95-100.
7. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of estradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genUUIne stress incontinence. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 339-44.
8. Cardoso L, Lose G. A systemic review of the effects of estrogen for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892-7.
9. Bernstein IT. The pelvic floor muscles thickness in healthy and urinary incontinence women measured by perineal ultrasonography with reference to the effect of pelvic floor training. *Estrogen receptor studies. Neurorol Urodyn* 1997; 16: 237-75.
10. Smith P, Heimer G, Norgren A, Ulmsten U. Localisation of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. *Eur J Obstet Gynecol Reopriod Biol* 1993; 50: 83-5.
11. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-20.
12. Hendrix SL et al. Effects of estrogen with and without progesterone on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-48.
13. Fu X, Rezapour M, Wu X, Li L, Sjogren C, Ulmsten U. Expression of estrogen receptor – alpha and beta in anterior vaginal walls of genUUIne stress incontinence women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 276-81.
14. Brown JS, et al. Prevalences of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). Research Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 66-70.
15. Loose G, Englev E. Oestradiol-releasing ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 1029-34.
16. Hirai K, Tsuda H. Estrogens and urinary incontinence. *Int J Urol* 2009; 16: 45-8.
17. Hextall A. The effect of estrogen and the menopause on the female lower urinary tract. MD Thesis. University of London 2001.

PONAVLJAJOČE SE OKUŽBE SEČIL PRI ŽENSKAH V POMENOPAVZI

Prof. dr. Bojan Tršinar, dr. med., višji svetnik,

Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Za ponavljajoče se okužbe sečil (POS) velja, da se klinične težave okužbe pojavljajo najmanj trikrat na leto ali vsaj dvakrat v zadnjih 6 mesecih. Najpogosteje so to nezapletene okužbe, kjer bolnice nimajo znanih anatomskih ali funkcionalnih abnormalnosti spodnjih ali zgornjih sečil (1). Ugotavljamo jih pri 20-25 % žensk, starejših od 65 let. Asimptomatska bakteriurija pomeni prisotnost bakterij v urinu pri bolnikih brez simptomov. Najdemo jo pri 10-15 % pomenopavznih žensk in je ni potrebno zdraviti.

Namen članka je prikazati najpomembnejša dognanja o POS pri pomenopavznih ženskah vključno z njihovo patogenezo, dejavniki tveganja, diagnostiko, preprečevanjem in zdravljenjem.

Patogeneza

Za razvoj POS so pomembni tako bakterijski faktorji kot tudi obrambni mehanizmi pri gostitelju (2). Najpogostejši povzročitelj je *Escherichia coli* (75-82 %), ki se lahko prilepi na steno nožnice, od koder ascendira v spodnja sečila. Ostale pogostejše bakterije v urinu pri teh bolnicah so še *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* in *Enterococcus*. Lahko pa se bakterije naselijo v samih celicah urotelija, kjer se razmnožujejo in nato prodrejo v lumen sečnega mehurja.

Med obrambne mehanizme prištevamo predvsem prirojene imunske odgovore urotelija na okužbo in urotelijsko bariero sečil, ki lahko izloča protektivne uroplakine. Ravno znižane vrednosti uroplakinov v uroteliju so bile ugotovljene pri bolnicah s POS.

Dejavniki tveganja

Pri pomenopavznih ženskah je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za POS usihanje tvorbe estrogena (3). Pride do urogenitalne atrofije s tanjšanjem sluznice nožnice, z znižanjem glikogena in laktobacilov ter porastom pH, kar lahko vodi v kolonizacijo nožnice z *E.coli*. Pomenopavzne ženske s POS imajo pogosto povečan rezidualni urin in znižan pretok urina. Med pomembne dejavnike tveganja štejemo tudi anamnezo o okužbah sečil pred menopavzo, urinsko inkontinenco, cistokelo in urinsko kateterizacijo (4).

Diagnostika

Poleg anamneze in kliničnega pregleda je pri teh bolnicah pomembna še urinokultura, ki nam pokaže povzročitelja okužbe in njegovo občutljivost na določeno antimikrobno zdravljenje. Cistoskopije in slikovne diagnostike sečil se za rutinsko uporabo ne priporočajo (5). Pri bolnicah, pri katerih sumimo na neko patologijo sečil (kamen, obstrukcija ...), pa je tako razširjena diagnostika potrebna.

Preprečevanje in zdravljenje

Za preprečevanje POS se svetuje najprej različne spremembe v vedenjskih navadah in izogibanje dejavnikom tveganja. Priporoča se več tekočin, pogostejše uriniranje, pravilno uporabo toaletnega papirja, ustrezno perilo itd.

Sledijo različne neantimikrobne mere. Brusnični sok je eden od najbolj znanih napitkov za preprečevanje POS. Brusnice naj bi zavirale lepljenje *E.coli* na urotelij sečnega mehurja. Novejša meta analiza 24 študij je sicer pokazala, da pitje tega soka ni pomembno zmanjšalo pojavnost okužbe sečil pri otrocih, starejših, nosečnicah ali pri bolnikih z nevrogenim mehurjem (6). Tudi velika enoletna, randomizirana, s placebom kontrolirana študija je potrdila, da kapsule z brusnicami niso bile učinkovitejše od placeba (7).

Profilaksa s probiotiki (uporaba intravaginalnih ali oralnih laktobacilov) je sicer dajala ohrabrujoče rezultate, čeprav najnovejša meta analiza obstoječih randomiziranih kontrolnih študij kaže na neučinkovitost laktobacilov v profilaksi POS (8).

Profilaksa z estrogeni v obliki vaginalne kreme ali tablet se uporablja že od 80. let prejšnjega stoletja. Dve randomizirani kontrolni študiji z intravaginalno estrogensko terapijo sta pokazali pomembno znižanje pogostnosti POS v preiskovani skupini, brez pomembnih stranskih učinkov (9). Novejša meta analiza randomiziranih kontrolnih študij je potrdila učinkovitost vaginalnih estrogenov, ne pa tudi oralnih v preprečevanju POS (10).

Profilaksa z imunoaktivnimi zdravili temelji na spoznanju, da je eden od možnih vzrokov za POS nezadosten imunski odgovor na patogene organizme. Novejša meta analiza štirih kliničnih raziskav o učinkovitosti oralne vakcine (OM-89, URO-VAX) je pokazala pomembno zmanjšanje števila POS, brez resnih stranskih učinkov (glavobol, prebavne težave) (10).

Profilaksa z zdravilom rastlinskega izvora – Canephronom je tudi znana in uveljavljena metoda. Gre za mešanico rožmarina, luštreka in tavžentrože, ki preprečuje lepljenje uropatogenih bakterij na urotelij sečnega mehurja. V raziskavi Perepanove in Khazana (11) je bilo dokazano, da je imela skupina bolnikov s Canephronom 3x2 tablete na dan statistično pomembno boljšo diurezo, večjo eradikacijo bakteriurije in bila daljši čas brez okužbe sečil glede na kontrolno skupino. V drugi randomizirani prospektivni raziskavi so imeli bolniki s Canephronom pomembno manj relapsa kroničnega rekurentnega pielonefritisa glede na kontrolo, če so 3 mesece po standardni antimikrobni terapiji prejeli še Canephron kot profilakso (12). Naber in sod. (13) so proučevali učinek Canephrona na cistitične težave pri 125 bolnicah, ki so 37 dni prejemale Canephron 3x2 tableti dnevno. Že 7. dan po začetku zdravljenja so imele bolnice pomembno zmanjšanje dizurije, polakisurije, urgence inkontinence, nikturije in bolečine spodnjega dela trebuha. Ob koncu raziskave je 85,6 % bolnic navajalo pozitiven učinek zdravljenja s Canephronom.

Profilakse z D-manozo in z endovezikalno instilacijo hialuronske kisline in hondroitin sulfata so se tudi izkazale kot učinkovite v preprečevanju POS. So še v fazi raziskav (14, 15).

Antimikrobe pri bolnicah s POS predpisujemo kot kontinuirano profilakso 3-6 mesecev v nizkih odmerkih. Tako terapijo priporočamo šele, ko so bile splošne mere in neantimikrobna profilaksa neuspešni. Običajno predpisujemo 50-100 mg nitrofurantoina dnevno ali fosfomicin trometazola 3 g vsake 10 dni. Nekateri svetujejo tudi cephalexin 125-250 mg/dan, norfloxacin 200 mg/dan, trimetoprin-sulfametazol 240 mg/dan ali ciprofloksacin 125 mg/dan (3).

Zaključek

POS pri pomenopavznih ženskah so relativno pogoste in pomembno vplivajo na kakovost njihovega življenja. Njihovo zdravljenje največkrat ni težko, preprečevanje teh okužb pa je lahko problematično tako za bolnice kot tudi zdravnike. Najnovejša spoznanja glede njihove patogeneze, dejavnikov tveganja in preprečevanja so nam pri tem lahko v veliko pomoč.

Literatura

1. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 1082-101.
2. Jhang JF, Kuo HC. Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention. *Tzu Chi Med J*. 2017; 29: 131-7.
3. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 795-804.
4. Stern JA, Hsieh YC, Schaeffer AJ. Residual urine in an elderly female population: Novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2004; 171: 768-70.
5. Fowler JE. Excretory urography, cystography and cystoscopy in the evaluation of women with urinary tract infection: a prospective study. *N Engl J Med* 1981; 304: 462-5.
6. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001321.
7. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, Rink A, Rubeck S, Ginter S, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 1879-87.
8. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol* 2013; 20: 6607-14.
9. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6.
10. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981-9.
11. Perepanova TS, Khazana PI. Phytopreparation Canephron in the treatment and prophylaxis of urinary tract infections. *Vrachebnoye Soslovie* 2005; 5: 44-6.
12. Dudar IO, Loboda OM, Krot VF, Khimich VI, Kryzhaniwska VM, Bryzhachenko TP. A 12-months comparative study of Canephron administration in the treatment of patient with the urinary tract infection. *Zdorovie Muzhchiny* 2010; 3: 85-90.
13. Naber K, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Eskotter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women—a pilot study. *Bionorica* 2012; 10-11.
14. Kranjčec B. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomised clinical trial. *World J Urol* 2014; 32: 79-84.
15. Madersbacher H. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 9-18.

DOLGOTRAJNI UČINKI ERBIJSKE FOTOTERMALNE LASERSKE TERAPIJE NA GENITOURINARNE SIMPTOME MENOPAVZE

Ula Štok,

Akademija za laserje in zdravlje, Ljubljana

Uvod

Genitourinarni sindrom menopavze (GSM) združuje simptome menopavze, ki so povezani s spremembami vulve in nožnice ter se pri bolnicah pojavijo kot odgovor na znižano raven estrogena. Zaradi pomanjkanja vlažnosti, povečanega neudobja ter bolečine med spolnimi odnosi so obenem prizadete tudi spolne funkcije. GSM je kronično stanje, ki močno znižuje kvaliteto življenja bolnic (1). Trenutno so na trgu tako hormonska kot nehormonska zdravila ter selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev za lokalno ali sistemsko uporabo (2). Nedavno so številne klinične študije izpostavile novo možnost za zdravljenje simptomov GSM z uporabo erbijske fototermalne laserske terapije (3)(4). Terapija temelji na natančnem segrevanju površine vaginalne stene s pomočjo neablativnih sestavljenih pulzov (t.i. tehnologija SMOOTH), ki omogočajo kontrolirano pulzno segrevanje vaginalne stene do temperature med 42 in 55 °C brez površinske ablacije tkiva. Ta temperatura je optimalna za sprožitev različnih regenerativnih celičnih procesov, kot na primer angiogeneze, krčenja kolagenskih vlaken in nastajanje novih, razmnoževanje fibroblastov ter drugih (5)(6). Fototermalna laserska terapija se uporablja tudi za zdravljenje nekaterih drugih urogenitalnih stanj, kot sta stresna urinska inkontinenca (SUI) (7) ter različne oblike prolapsa (8). Nedavni pregledni članek je povzel vse do sedaj objavljene študije na temo laserskega zdravljenja genitourinarnih stanj in podal zaključke, da gre za zelo obetavno metodo zdravljenja, le da so potrebne dodatne primerjalne študije z uveljavljenimi metodami ter dolgoročne študije učinkovitosti terapije (9). V tem prispevku povzemamo študijo dveletnega sledenja bolnic z GSM, ki so bile zdravljenje z erbijsko fototermalno lasersko terapijo.

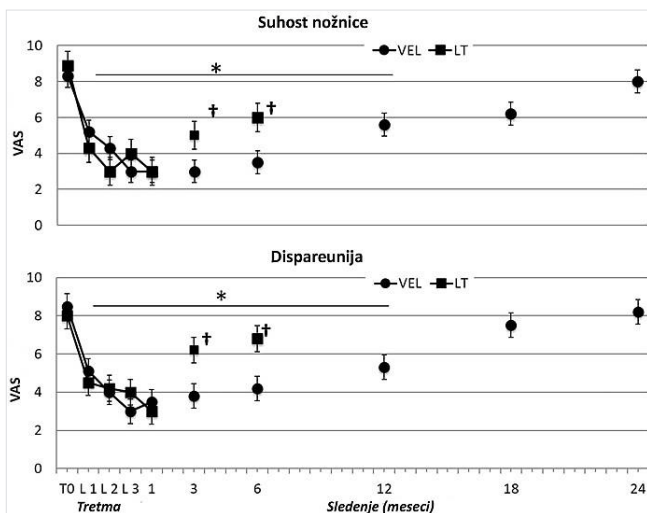
Materiali in metode

To prospektivno longitudinalno študijo je izvedel Dr. Marco Gambacciani s sodelavci na Univerzitetni bolnišnici v Pisi. Bolnice so bile razdeljene v skupino (n=205), ki je prejela lasersko terapijo (označeno VEL) ter skupino (n=49), ki je prejela lokalno terapijo (označeno LT). Aktivni kontrolni skupini sta bili dve. Prva je prejela lokalno estrogensko terapijo druga pa nehormonsko lokalno terapijo s hialuronsko kislino ali drugačnimi vlažilnimi sredstvi. Pri 104 bolnicah so poleg simptomov GSM opazili prisotno stresno urinsko inkontinenco (SUI). Osnovne značilnosti pacientk (starost, BMI ter trajanje menopavze) so bile podobne v obeh skupinah. Za meritev učinkovitosti terapij so uporabili tri vprašalnike; vaginalno

analogno skalo (VAS) za merjenje dispareunije ter suhost nožnice, Vaginal Health Index Score (VHIS) za oceno elastičnosti, vlažnosti in pH vrednosti nožnice ter ICIQ-SF za oceno stopnje inkontinence. Laserska skupina je prejela tri tretmaje Renovalase® z laserjem Er:YAG (XS Dynamis, Fotona, Slovenija), ki so bili izvedeni v enomesečnih intervalih. Pri posegu se s pomočjo uporabe neablativnih pulzov SMOOTH laserja Er:YAG nadzorovano segreva stena nožnice, kar povzroči krčenje kolagenskih vlaken ter nastanek novih, angiogenezo ter nekatere druge regenerativne procese (6)(5). Tretira se celoten vaginalni kanal kot tudi introitus. Rezultat je boljša kvaliteta tkiva z večjo vsebnostjo vode. Pri laserskih posegih ni bila potrebna nobena priprava pred posegom kot tudi nobena terapija po posegu. Lokalna anestezija za poseg ni bila uporabljena. Pacientke so bile naročene na ponovni pregled in meritve stanja boleznih 1, 3, 6, 12, 18 in 24 mesecev po izvedenem laserskem posegu.

Rezultati

Bolnice kontrolnih skupin so bile združene v eno skupino (LT) saj med različnimi kontrolnimi zdravljenji ni bilo opaziti razlik. Začetne vrednosti VAS za dispareunijo (LT=8.0±2.7 ter VEL=8.5±1.3) ter suhost nožnice (LT=8.0±2.7 ter VEL=8.3±1.5) so bile primerljive za VEL in kontrolno skupino. VAS vrednosti so se v obeh skupinah statistično značilno znižale (p<0.01) 4 tedne po prvi laserski terapiji (L1) v primerjavi z začetnimi vrednostmi (Slika 1). Prav tako, so se vrednosti statistično značilno znižale po drugi ter tretji terapiji ter ostale stabilne prvih 12 mesecev sledenja (Slika 1). VAS vrednosti za dispareunijo ter suhost nožnice izmerjene po 18 ter 24 mesecih od zadnje laserske terapije niso bile statistično značilno različne od začetnih vrednosti. Primerjava med kontrolno in lasersko skupino je pokazala podoben vzorec znižanja VAS vrednosti za dispareunijo ter suhost nožnice. Vendar so dosežene vrednosti VAS za dispareunijo (LT=7.7±2.7 ter VEL=4.2±2.0) ter suhost nožnice (LT=6.0±3.2 ter VEL=3.5±1.2) statistično značilno nižje v VEL skupini v primerjavi s kontrolno skupino (Slika 1). Skupno je 73,6 % bolnic mnenja, da je bila terapija učinkovita za obdobje 12 do 18 mesecev. Tudi vrednosti VHIS so se po laserski statistično značilno povečale v primerjavi z začetnimi vrednostmi, kar nakazuje na objektivno izboljšanje stanja nožnice. Pri 114 bolnicah, ki so kazale tudi simptome stresne urinske inkontinence se je rezultat ICIQ-SF statistično značilno znižal v primerjavi z začetnimi vrednostmi za obdobje 12 mesecev po zadnji laserski terapiji.



Slika 1. Učinek erbijske fototermalne laserske terapije na suhost nožnice (zgoraj) ter dispareunije (spodaj). VEL, laserska skupina; LT, kontrolna skupina. * $p < 0,01$ za pripadajoče začetne vrednosti v obeh skupinah, † $p < 0,05$ za vrednosti med lasersko in kontrolno skupino. Prirejeno po Gambacciani s sod., 2018.

Razprava

Rezultati pridobljeni v okviru študije Dr. Gambacciani s sod. prikazujejo, da je laserska terapija učinkovita in dolgotrajna rešitev za bolnice z GSM ter, da so njeni klinični efekti podobni tistim prisotnim pri že uveljavljenih lokalnih terapijah (3)(4)(10). Pozitivni rezultati laserske terapije so vidni do 12 mesecev. Pri terapiji ni bilo prijavljenih nobenih stranskih učinkov. Hkrati so v študiji pokazali, da laserska terapija statistično značilno zniža klinične simptome pri bolnicah, ki trpijo za SUI. Izboljšanje simptomov SUI pripisujejo vplivu fototerapije na krčenje kolagenskih vlaken, ki oblikujejo čvrstejšo in bolj zadebeljeno vaginalno steno. Takšna je močnejša opora sečnici in prepreči uhajanje urina, ki nastane kot posledica oslabiljene podpore medeničnega dna (11). Prav vidik varnosti in neinvazivnosti je najpomembnejši argument za uvrstitev fototermalne terapije z laserjem Er:YAG v smernice za zdravljenje stresne inkontinence in drugimi stanji, povezanih s staranjem medeničnega dna. Pomembno je poudariti, da je tak pristop k zdravljenju simptomov GSM izrednega pomena predvsem za bolnice pri katerih je estrogenska terapija kontraindikacija (npr. bolnice, ki so prebolele raka dojke). Pri takšnih primerih so terapevtske možnosti omejene zato laserska terapija predstavlja veliko rešitev. Nedavno sta pozitivne rezultate fototermalne laserske terapije pri takšnih bolnicah predstavila Dr. Gambacciani ter Dr. Levancini (10). S to raziskavo sta avtorja še podkrepila pozitivne rezultate prejšnjih študij, ki dokazujejo dolgotrajno učinkovitost in varnost erbijske fototermalne laserske terapije.

Zaključek

Kljub obetavnim rezultatom laserskega zdravljenja GSM pa so za vsesplošno priznanje in vključitev laserske terapije med smernice zdravljenja urogenitalnih stanj kot sta genitourinarni sidrom menopavze ter stresna urinska inkontinenca potrebne še dodatne primerjalne prospektivne raziskave z velikim številom pacientov.

Literatura

- Portman DJ. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014;79(3):349–54.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas* [Internet]. 2015;82(3):308–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.020>.
- Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: The second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015; 18(5): 757–63.
- Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017; 49(2): 160–8.
- Lapij GA, Yakovleva AY, Neimark AI. Structural Reorganization of the Vaginal Mucosa in Stress Urinary Incontinence under Conditions of Er:YAG Laser Treatment. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162(4): 510–4.
- Drnovšek-Olup B, Beltram M, Pižem J. Repetitive Er:YAG laser irradiation of human skin: A histological evaluation. *Lasers Surg Med* 2004; 35(2): 146–51.
- Tien YW, Hsiao SM, Lee CN, Lin HH. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function. *Int Urogynecol J* 2017; 28(3): 469–76.
- Ogrinc UB, Sencar S. Non-ablative vaginal erbium YAG laser for the treatment of cystocele. *Ital J Gynaecol Obstet* 2017; 29(1): 19–25.
- Song S, Budden A, Short A, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. The evidence for laser treatments to the vulvo-vagina: Making sure we do not repeat past mistakes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet] 2017; 1–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajo.12735>.
- Marco Gambacciani ML. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *J of North Am Menopause Soc* 2016; 24(3): 316–310.
- Ogrinc UB, Senčar S, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. *Lasers Surg Med* [Internet] 2015; 47(9): 689–97. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606576323%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/lsm.22416%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/fda?sid=EMBASE&issn=10969101&id=doi:10.1002%2Flsm.22416&title=Novel+minimally+invasive+laser+>.

NEHORMONSKO ZDRAVLJENJE MENOPAVZNIH TEŽAV

prim. Lucija Vrabič Dežman, dr. med.,
Slovensko menopavzno društvo, Ljubljana

Uvod

V obdobju menopavznega prehoda se ženske pritožujejo zaradi različnih težav, ki močno poslabšajo kakovost njihovega življenja.

Vazomotorni simptomi, vročinski valovi in znojenje se pojavljajo pri skoraj treh četrtinah pomenopavznih žensk. Trajanje in jakost teh težav se močno razlikuje od ženske do ženske, lahko se pojavijo že več let pred zadnjo menstruacijo in lahko vztrajajo tudi več let po njej (1).

Možnosti zdravljenja

Možnosti lajšanja vazomotornih simptomov so različne. Za najbolj učinkovitega se je izkazalo hormonsko zdravljenje (HZ), vendar vse ženske takega zdravljenja ne smejo uporabljati, spet druge ga odklanjajo.

Na voljo imamo nekaj drugih možnosti lajšanja vazomotornih težav, ki se razlikujejo po učinkovitosti in možnih neželenih učinkih.

Rastlinski pripravki

Poznamo dve veliki skupini rastlinskih pripravkov, ki se na tržišču pojavljajo kot snovi za lajšanje klimakteričnih težav: Cimicifuga racemosa (grozdnata svetilka) (CR) v obliki zdravila naravnega izvora in fitoestrogeni v obliki prehranskih dopolnil, možno pa jih je zaužiti tudi z ustrezno prehrano (2).

Cimicifuga racemosa - grozdnata svetilka

V evropskem prostoru je Cimicifuga racemosa (CR) - grozdnata svetilka - registrirana kot zdravilo naravnega izvora. Na tržišču so standardizirani 40-60 % etanolni in izopropanolni alkoholni izvlečki korenike, ki vsebuje standardiziran odmerek aktivne učinkovine, triterpenskega glikozida. Registrirano zdravilo naravnega izvora je izopropanolni alkoholni izvleček Remifemin®, ki v 20 mg tabletki vsebuje standardiziran odmerek (1 mg) triterpenov (2). Drugje po svetu, predvsem v anglo-ameriškem prostoru, pa se CR nahaja v obliki prehranskih dopolnil. Zaradi nepreverljive vsebnosti sestavin in kakovosti teh izdelkov jih ne moremo obravnavati enakovredno kot zdravila naravnega izvora (3).

Mehanizem delovanja CR še ni popolnoma razjasnjen, učinek naj bi bil posledica modulacije na ravni nevrotansmitorjev v osrednjem živčnem sistemu (OŽS). Dosedanje raziskave poskušajo dokazati, da CR deluje kot naravni SERM, z agonističnim delovanjem na kosti, ožilje, OŽS, jetra in z neagonističnim/ antagonističnim delovanjem na dojke in endometrijski. Izsledki so potrdili odsotnost estrogenskega učinka CR na osnovi meritev spolnih hormonov in ovrgli vpliv na vaginalni epitelij (2).

Že pred desetletji je nemška vladna agencija za zdravila (Commission E) v monografiji o CR uvrstila nevrovegetativne in psihične menopavzne težave med

uradne terapevtske indikacije za zdravljenje s CR, kar je leta 2010 potrdil tudi odgovorni odbor za zdravila rastlinskega izvora pri Evropski agenciji za zdravila (3, 4). Zaradi ugodnih izsledkov kliničnih preskušanj pa je raba CR kot učinkovit in varen način lajšanja vazomotornih menopavznih težav vključena tudi v nekatera mednarodna priporočila (5).

Učinkovitost grozdnate svetilke

Klinične raziskave so pri lajšanju klimakteričnih težav ugotovljale učinek CR v primerjavi s placebom in z uveljavljenimi oblikami HZ.

V večini ustrezno načrtovanih, kontroliranih kliničnih raziskav so pri lajšanju vazomotornih težav prepričljivo uspeli dokazati večjo učinkovitost CR v primerjavi s placebom (za 26 %) (6), v nekaterih drugih raziskavah pa so njeno učinkovitost oporekali (7).

Tudi v primerjavi z uveljavljenim hormonskim zdravljenjem se je CR izkazala s povsem primerljivo učinkovitostjo (4), pozitivne izsledke CR pri odpravljanju klimakteričnih težav, prvenstveno vročinskih valov in motenj razpoloženja pa potrjujejo tudi nekatere metaanalize in sistematični pregledi raziskav, ki veljajo za najvišjo stopnjo zanesljivosti dokazov v medicini (1,4,8).

Avtorja zadnjega Cochranovega pregleda, ki sta poskušala prikazati neučinkovitost CR pri lajšanju menopavznih težav, sta bila leta 2013 deležna ostre kritike svetovno priznanih strokovnjakov s področja fitoterapije, ki so jima očitali nepravilnosti pri metodologiji, pristranost izbora raziskav in vključevanje izsledkov preskušanj s pripravki iz CR, ki ne ustrezajo priznanim standardom zdravil naravnega izvora. Njihov korektivni odgovor je potrdil izsledke metaanalize ustreznih devetih kliničnih raziskav in potrdil dokazano učinkovitost CR (8).

Varnost grozdnate svetilke

Predklinične in klinične raziskave so potrdile tudi varno uporabo cimicifuge glede hormonsko odvisnih tkiv. Tako so potrdili odsotnost vpliva na endometrijski in dojko.

Ena največjih epidemioloških kohortnih raziskav pa je spremljala veliko skupino pacientk po raku dojke. Ugotovili so, da uporabnice CR niso imele večjega tveganja za ponovitev bolezni, nasprotno, imele so za 4,5 let daljše obdobje brez ponovitve bolezni v primerjavi s pacientkami z rakom dojke, ki niso uporabljale CR (3).

V sistemu spontanega poročanja neželenih učinkov je nekaj resnih neželenih učinkov, hepatična in cirkulatorna obolenja, vendar vzročna povezava z uporabo CR ni bila potrjena. Pri analizi poročanih neželenih učinkov so opozorili na številne pomanjkljivosti za nedvoumno potrditev vzročne povezanosti (10).

Metaanalize in sistematični pregledi ustreznih kliničnih raziskav ne opisujejo resnih neželenih učinkov ali hepatotoksičnosti, saj CR ni povzročala več neželenih učinkov kot placebo (9).

Fitoestrogeni

Na tržišču se pojavljajo v obliki prehranskih dopolnil. Najbolj prepoznavni so izoflavoni iz črne detelje in soje.

Učinkovitost sojinih izoflavonov

Izsledki kontroliranih kliničnih raziskav s sojinimi preparati o njihovi učinkovitosti si sicer nasprotujejo (11), vendar so v številnih metaanalizah potrdili statistično pomembno večjo učinkovitost sojinih pripravkov pri odpravljanju vročinskih valov, ne pa nujno tudi vseh ostalih klimakteričnih težav (ocenjevano s Kupermanovo lestvico) (12).

Varnost sojinih izoflavonov

Novejši strokovni izsledki so ovrgli nekatere dvome o varnosti izoflavonov glede dojk in endometrija, ki so se pojavljali v preteklosti. Metaanalize so namreč potrdile statistično pomembno zmanjšanje tveganja za raka dojke pri uporabnicah sojinih izoflavonov in odsotnost vpliva na endometrij (12).

Sojini izoflavoni so kot učinkovit in varen način lajšanja vazomotornih menopavznih težav vključeni v nekatera mednarodna priporočila (12,14), pri pacientkah po prebolelem raku dojke pa nekateri strokovnjaki svetujejo previdnost ali njihovo rabo celo odsvetujejo (13).

Učinkovine drugih rastlin

Posamezne raziskave ponujajo nasprotujoče si izsledke glede učinkovitosti nekaterih drugih rastlin: črne detelje (*Trifolium pratense* L.), dong quai (*Angelica sinensis* L.), ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey) in dvoletnega svetlina (*Oenothera biennis* L.). Pripisujejo jim ugodne učinke na lajšanje klimakteričnih težav, vendar v večjih kliničnih raziskavah žal niso bile preskušene (11). Učinki zdravilne rastline maca (*Lepidium meyenii*) na vazomotorno simptomatiko so ostali večinoma na ravni pilotskih raziskav, več pa si lahko obetamo glede ugodnega vpliva na spolnost (11).

Učinkovitost antidepresivov

Medtem, ko nekatere raziskave izrazito potrjujejo njihovo učinkovitost v primerjavi s placebom (15), pa druge te učinkovitosti ne potrjujejo (1). Opozarjajo na številne neželene učinke njihove rabe in celo manjšo vztrajnost rabe kot pri placebu (1). Ponekod so uvrščeni v priporočila za lajšanje menopavznih težav žensk (16), drugje jih odločno odsvetujejo (1).

Učinkovitost drugih metod

Positivne učinke na odpravljanje vazomotornih klimakteričnih težav je potrdila akupunktura, primerna tudi za bolnice, prebolele raka dojke, pritrjujejo tudi jogi, medtem ko naj bi se hipnoza, homeopatija, telesna aktivnost in sprostitvene tehnike izkazale za neučinkovite (17).

Zaključek

Strokovno znanje in vedenje o nehormonskih možnostih lajšanja klimakteričnih težav nam ginekologom pomaga v vsakodnevni klinični praksi, saj si ženske pogosto želijo lajšati težave na nehormonski način.

Literatura

- Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms due to natural menopause; systematic review and network metaanalysis (NMA) of treatment effects from the NICE Menopause Guideline BJOG 2017; 124 (10): 1514-1523.
- Vrabič Dežman L. Menopavza in naravno zdravljenje. Zdrav Vestn 2008; 77 (3): 21-7.
- von Zepelin HH. 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products. Winer Medizinische Wochenschrift 2017. DOI 10.1007/s 10354-016-0537-z.
- Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 860602.
- Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004; 11(1): 11-33.
- Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, et al. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. Altern Ther Health Med 2010; 16(1): 36-44.
- Newton KM, Reed SD, La Croix AZ et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 145: 869-79.
- Beer AM, Osmers R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, et al. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review)". Gynecol Endocrinol. 2013; 29(12): 1022-5.
- Piotr Czuczwar, Tomasz Paszkowski, Marek Lisiecki, Sławomir Woźniak, Anna Stępnik. The safety and tolerance of phytotherapies in menopausal medicine – a review of the literature. Menopause Rev 2017; 16(1): 8-11.
- Laakmann E, Grajecki D, Doege K, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. Gynecological Endocrinology 2012; 28(9): 703–709.
- Vrabič Dežman L. Naravni pripravki in menopavza. In: Vrabič Dežman L, Geršak K, ed. Za zlata petdeseta. Zbornik prispevkov spominskega strokovnega sestanka, 2017 Nov 28, Ljubljana; Slovensko menopavzno društvo 2017: 18-19.
- Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DG, Huber J, et al. Sojini izoflavoni kot pristop prve izbire pri zdravljenju vazomotoričnih težav v menopavzi. Zdrav Vestn. 2016; 85: 264-70.
- De Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. Ann Pharmacother 2001; 35(9): 1118-21.
- North American Menopause Society. The 2015 Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms Position Statement of North American Menopause Society. Menopause 2015; 22(11): 1155-72.
- Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 108: 41–48.
- Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Johnston S. Managing menopause. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(9): 830–833.
- Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause 2014; 22 (2): 234-244.

POROČILO O SLOVENSКИH PRIPOROČILIH O MENOPAVZNI MEDICINI

Marko Mlinarič, dr.med.,

Ginekološka ambulanta Zagorje, Zagorje ob Savi

Uvod

Slovensko menpavzno društvo je leta 2008 izdalo prvi konsenz o menopavzni medicini (1). Nova dognanja v medicini in spremembe v načinu življenja narekujejo posodobitev le-tega. Odločili smo se, da konsenz posodobimo in ga nadgradimo v priporočila.

Demografski podatki in primerjava 2009/2017

V Sloveniji je konec leta 2009 živelo 2.042.335 prebivalcev, od tega 1.030.569 žensk in 1.011.766 moških. Konec leta 2017 je bilo v Sloveniji 2.066.161 prebivalcev, od tega 1.040.188 žensk in 1.025.973 moških. Starejših od 50 let je bilo konec leta 2009 408.212 žensk in 340.502 moških ter 453.289 žensk in 393.135 moških konec leta 2017 (2). Pričakovana življenjska doba ob rojstvu je bila leta 2009 za ženske 82,9 in 75,9 za moške ter 83,9 za ženske in 77,8 za moške leta 2015 (3).

Definicije pojmov

Menopavzo (naravna menopavza) definira izguba menstruacije zaradi prenehanja delovanja folikularne aktivnosti jajčnikov. Določimo jo lahko retrogradno po 12 mesecih od zadnje menstruacije. Do nedavno smo uporabljali izraze kot so: perimenopavza, klimakterij, klimakterični sindrom. Po novem uporabljamo izraz menopavzni prehod, ki opisuje obdobje fizioloških sprememb od postopnega usihanja ovarijske funkcije do prenehanja njegovega delovanja. Dokazi podpirajo pomen tega prehoda, saj se pojavijo številne težave, ki slabšajo trenutno počutje in s tem kvaliteto življenja, vodijo pa lahko v resne zdravstvene težave in bolezni v kasnejšem življenju. Nova klasifikacija (Stages of Reproductive Aging Women -STRAW) numerično opisuje stanja v življenju ženske od menarhe naprej in sicer od -5 do +2:

- -5, -4, -3b, -3a: reproduktivno obdobje. -5 sovpada s prvo menstruacijo v življenju – menarho.
- -2 in -1: menopavzni prehod
- 0: zadnja menstruacija
- +1a, +1b, +1c in +2: postmenopavza.

Vsako od teh obdobij ima svoje značilnosti v menstrualnem ciklusu, številu antralnih foliklov, višini hormonov in simptomih.

Postmenopavza je obdobje po zadnji menstruaciji ne glede na to, ali je bila spontana ali inducirana. Prezgodnja menopavza je izguba menstruacije pred 40 letom starosti, zgodnja menopavza pa pred 45 letom starosti. Inducirana menopavza je definirana s prenehanjem menstruacij po kirurški odstranitvi obeh ovarijev (z ali brez histerektomije) ali iatrogeni ablaciji ovarijske funkcije (npr. kemo ali radioterapija) (4,5).

Starost, pri kateri nastopi menopavza je različna od ženske do ženske, prav tako se razlikuje med razvitimi in nerazvitimi državami in se v Evropi počasi spreminja. Nanjo vplivajo številni dejavniki. V povprečju menopavza nastopi med 49 in 51 letom starosti (6,7). Tako ženske približno 1/3 svojega življenja preživijo v postmenopavzi.

Smernice-priporočila-navodila

Pri našem delu se srečujemo z izrazi ko so: klinične smernice, priporočila, in navodila. Nedorečenost in neupoštevanje razlik med njimi je v slovenski prostor prinesla precej zmede na različnih strokovnih področjih in prav je, da se stroke poenotijo.

Klinične smernice so skupek sistematično oblikovanih stališč, ki zdravnikom, zdravstvenem osebju in bolnikom pomaga pri odločanju o primernem načinu obravnave bolezni. Sprejete so z soglasjem skupine strokovnjakov ustreznih strok po točno določenem postopku, opredeljenem v navodilih za pripravo smernic. Ves postopek je evidentiran. Vsake smernice imajo točno definirano temo, namen in cilje. Osnova je sistematični pregled in analiza strokovne literature, rangirane po stopnjah dokazov. Predstavljajo uradno stališče predstavnikov strokovnih medicinskih organizacij, zdravniških stanovskih organizacij in združenj in/ali zdravniških združenj. Potrebno jih je evaluirati in stalno posodabljati. Dostopne morajo biti v pisni obliki. So dokument največje teže

Klinična priporočila in navodila so mnenja lokalnih ali nacionalnih uporabnikov, ki se opirajo na strokovna priporočila posamezne ustanove, strokovnega medicinskega združenja ali zdravniških ali zdravniških strokovnih organizacij. Praviloma se opirajo na smernice vendar niso pripravljena po standardih, ki veljajo za pripravo smernic. So dokument nižje stopnje kot smernice in višje kot navodila in podobno.

Navodila so besedila, temelječa na izsledkih medicini o tem, kako naj se kaj dela (8, 9).

Priporočila so napisana ob upoštevanju Stopenj priporočil od A – D, kjer je A najvišja in D najnižja stopnja priporočila in Ravnijo dokazov za klinične študije od 1–5, kjer so dokazi 1 najvišje stopnje moči in 5 najnižje:

- Priporočilo A: je podprto z vsaj eno kakovostno randomizirano kontrolirano raziskavo (ravni Ia in Ib).
- Priporočilo B: je podprto s kakovostno kontrolirano klinično raziskavo, o temi ni objavljene randomizirane klinične raziskave (ravni IIa, IIb in III).
- Priporočilo C: je podprto s študijo ravni IV ali ekstrapolacija podatkov študij ravni II in III.
- Priporočilo D: študija ravni V ali nekonzistentna/ nekonkluzivna študija katerekoli druge ravni.

Celotna klasifikacija ravni dokazov in priporočil s pojasnili, tako imenovana Oxfordska shema, je dostopna na spletni strani Centra za z dokazi podprto medicino – Centre for Evidence - based Medicine (10).

V posodobljena priporočila Slovenskega menopavznega društva o menopavzni medicini smo vključili:

- nasvete o spremembah načina življenja in morebitne preiskave pred uvedbo hormonskega zdravljenja
- hormonsko zdravljenje in endometrij
- hormonsko zdravljenje in dojko
- lokalno hormonsko zdravljenje
- urinsko inkontinenca in hormonsko zdravljenje
- menopavzo in naravno zdravljenje
- bioidentične hormone
- hormonsko zdravljenje in diabetes
- hormonsko zdravljenje in metabolni sindrom
- hormonsko zdravljenje in srčno žilna obolenja
- hormonsko zdravljenje in osteoporozo
- hormonsko zdravljenje in psihično zdravje
- androgene in menopavzo
- perimenopavzo in kontracepcijo
- telesno dejavnost in menopavzo

Zaključek

Postavlja se smiselno vprašanje, zakaj smo se v Slovenskem menopavznem društvu odločili za posodobitev konsenza o menopavzni medicini in njegovo nadgradnjo v priporočila. Zdravniki različnih strok se srečujemo s pacientkami, ki imajo težave in so v obdobju menopavznega prehoda ali v postmenopavzi. Mnogi zdravniki so podajali informacije o hormonskem zdravljenju glede na svoj občutek, ki ni bil vedno ustrezen. Priporočila so nujno potrebno orodje, da bo pacientka, ne glede na specialnost zdravnika, dobila ustrezno in enako informacijo. Celotno besedilo bo objavljeno in dostopno vsem zdravnikom.

Literatura

1. Franič D. Slovenski konsenz o menopavzni medicini. Glasilo zdravniške zbornice Slovenije. Isis 2008; 18(3): 52–4.
2. Statistični urad RS. Dostopno na <http://pxweb.stat.si/> (4.3.2018).
3. Eurostat. Dostopno na <http://ec.europa.eu/eurostat/> (4.3.2018).
4. Utian WH. Menopause-related definitions. Int Congr Ser 2004; 1266(C): 133–8.
5. Harlow D, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. 2012; 19(4): 1–9.
6. von der Lippe, Elena & Prütz, F. (2016). Age at natural menopause: Results from the German Health Interview and Examination Survey: Elena Von Der Lippe. European Journal of Public Health. 26. 10.1093/eurpub/ckw172.078.
7. Stepaniak U, Szafraniec K, Kubinova R, Malyutina S, Peasey A, Pikhart H, et al. Age at natural menopause in three Central and Eastern European urban populations: The HAPIEE study. Maturitas 2013; 75(1): 87–93.
8. Geršak K, Fras Z, Rems M. KAKOVOST IN VARNOST / QUALITY AND SAFETY Ali vemo, kakšne morajo biti dobre klinične? Do we know what makes a good clinical guideline? Zdr Vest 2016; 85(1): 6–14.
9. 2.Fras Z, Robida A, Brubnjak-Jevtič V, Rems M, Jug B, Kersnik J, et al. Priročnik za smernice. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje 2003: p. 1–32. Dostopno na: http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost_in_organizacija_zdravstvenega_varstva.
10. Centre for Evidence - based Medicine. Dostopno na: <https://www.cebm.net/> (4.3.2018).

HIDRADENTITIS SUPPURATIVA

- SPREGLEDANO KOŽNO BOLENJE

asist. Aleksandra Bergant Suhodolčan, dr. med.,

Dermatovenerološka klinika, , Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Hidradenitis suppurativa (HS) je kronična vnetna kožna bolezen pilosebnealne enote, za katero je značilen nastanek bolečih vnetnih nodusov, abscesov, sinusnih traktov in brazgotin. Bolezen se pojavlja najpogosteje v intertriginoznih predelih, kjer so prisotne apokrine žleze. Najpogostejše lokacije so področje aksile, dimelj, perianalno, perinealno in pod dojčkama (1). Kožne spremembe pri HS so lahko zelo neprijetne in boleče, kar pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov.

HS se v osnovi kaže s spremembami na koži, vse več raziskav pa govori v prid dejstvu, da gre za vnetno bolezen zaradi nepravilnega delovanja imunskega sistema. HS se lahko razvije pri kateri koli starosti, vendar je začetek bolezni najpogostejši pri mladih odraslih (2).

Bolezen prizadene približno 1% populacije, pri čemer oboli več žensk kot moških (3).

Patogeneza

Patogeneza bolezni ni popolnoma poznana. Za nastanek zgodnjih lezij je najverjetneje odgovorna zapora dlačnega mešička, do katere pride zaradi proliferacije keratinocitov v njegovem izvodilu, pri katerih je prisotna motnja terminalne diferenciacije. Zaradi zapore dlačnega mešička pride do sproščanja vnetnih citokinov ter ob tem do perifolikulitisa. Folikel lahko počni, kar privede do dodatne vnetne reakcije ter do tujkove reakcije ob sproščanem materialu (4). Do nastanka sinusnih lahko traktov pride, ko se iz počenega folikla sproščajo zarodne celice. Vloga imunskega sistema pri nastanku in napredovanju bolezni je prav tako pomembna. Čeprav je aktivacija tako prirojenega kot pridobljenega imunskega odziva pri rupturi folikla pričakovana, pa na motnje v delovanju imunskega odziva kaže predvsem podobnost HS z nekaterimi drugimi imunsko pogojenimi boleznimi, predvsem kronično vnetno črevesno boleznijo (5).

Dejavniki tveganja za razvoj HS in pridružene bolezni

Poznanih je več dejavnikov tveganja:

- starost: HS se običajno pojavi pri mladih odraslih v zgodnjih dvajsetih letih, vendar se lahko pojavi pri kateri koli starosti. Razširjenost HS je po 50. letu manjša.
- spol: pri ženskah je verjetnost obolenosti s HS v primerjavi z moškimi večja.
- genetika: pri približno 40% bolnikov s HS ima bolezen tudi sorodnik.
- mehanske poškodbe: pritisk, drgnjenje lahko poslabša oz. sproži nastanek lezij pri HS, najverjetneje zaradi povečane možnosti za okluzijo in rupturo dlačnega mešička.
- debelost: povečana telesna teža je pogostejša pri bolnikih s HS.
- kajenje: med kajenjem in HS obstaja močna povezava. Kar 75% bolnikov s HS je kadilcev. Nikotin naj bi povečal zaporo folikla, vplival na kemotakso nevtrofilcev in povečal produkcijo tumor nekrotičnega faktorja alfa (TNF-alfa) v keratinocitih.
- hormoni: bolezen je najbolj razširjena v reproduktivnem obdobju, v prepubertetnih otrocih se praktično ne pojavlja, kar kaže na povezavo s spolnimi hormoni. Nekateri bolniki navajajo poslabšanja perimenstrualno.
- bakterije: zgodnje lezije so običajno sterilne, medtem ko pri kroničnih lezijah lahko najdemo različne bakterije, običajno kontaminacijo s kožno floro. Bakterije naj bi pripomogle pri vzdrževanju vnetnega odziva (11).
- zdravila: poročajo, da se pri nekaterih bolnikih HS poslabša ob prejetju oralnih kontraceptivov, ki vsebujejo androgene (12).

Klinična slika

HS se najpogosteje pojavlja v intertriginoznih predelih, to je v aksilah, ingvinalno, na notranji strani stegen, perianalno in perinealno, na in pod dojčkami, glutealno, na spolovilu, občasno pa tudi na skalpu in retroaurikularno. Zgodnje lezije so vnetni nodusi, pogosto solitarni, boleči, veliki 0,5-2 cm. Nodusi lahko napredujejo v nastanek abscesov, ki se lahko drenirajo na površino kože. Izcedek je gnojen, krvavkast, neprijetnega vonja. Tipična najdba pri kronični obliki bolezni so sinusi oz. sinusni trakti, ki povezujejo več nodusov ali abscesov. Bolezen lahko spremljajo še komedoni in brazgotinjenje. Brazgotine so tipično trakaste, čvrste in lahko obsegajo celotno prizadeto področje (13).

Za klinično rabo ocenimo težo bolezni s klasifikacijo po Hurleyu:

- Stadij I: Posamezni ali številni nodusi in abscesi, brez drenažnih sinusov in brez brazgotin, prizadene dve tretjini bolnikov.
- Stadij II: Ponavljajoči se nodusi, abscesi in pridruženi drenažni sinusi in brazgotine, žarišča med seboj ločena z zdravo kožo, prizadene eno tretjino bolnikov.
- Stadij III: Difuzna ali skoraj difuzna prizadetost, med seboj povezani drenažni sinusi in abscesi, prizadene približno 4% bolnikov (14).

Uporabljamo še druge ocene teže bolezni, npr. "Physical Global Assessment" (PGA) in HiSCR za oceno uspeha zdravljenja.

Diagnoza

Diagnozo postavimo na podlagi anamneze in klinične slike. Pri postavitvi diagnoze je pomembno, da gre za tipične lezije, na tipičnih (intertriginoznih) lokacijah ter za kroničen potek bolezni, običajno z poslabšanji in izboljšanji. Laboratorijske preiskave običajno niso potrebne. Pri nejasni diagnozi nam lahko pomaga histopatološki pregled. Za opredelitev razširjenosti bolezni se včasih poslužujemo še ultrazvočne preiskave.

V diferencialni diagnozi pomislimo na:

- folikularne pioderme, kot so folikulitis, furunkli, karbunkli. Ti se od HS običajno razlikujejo po tem, da so prehodni in se dobro odzovejo na antibiotično zdravljenje.
- akne: lezije lahko spominjajo na tiste pri HS, vendar je običajno lokalizacija druga.
- pilonidalni sinus: vnetne lezije intraglutelno (15)
- perianalne in vulvarne manifestacije Crohnove bolezni, kjer se prav tako lahko pojavljajo sinusi in fistule.
- granuloma inguinale: gre za spolno prenosljivo bolezen, ki jo povzroča *Klebsiella granulomatis*.

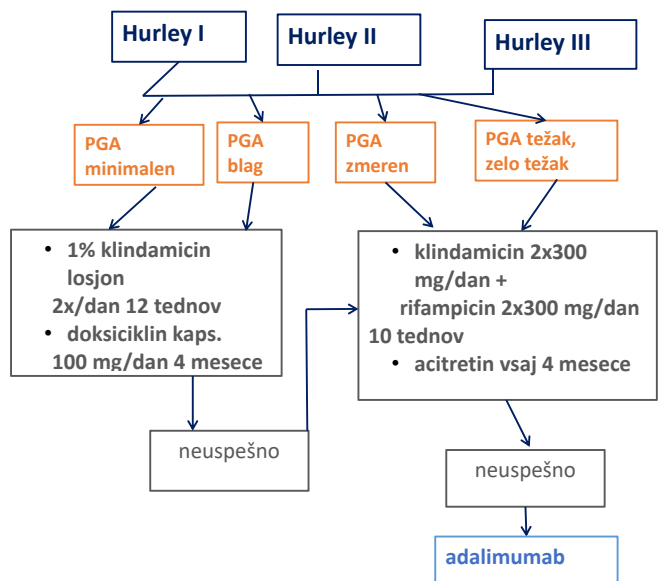
Zdravljenje

Zdravljenje HS je odvisno od stadija bolezni (Slika 1). Namen zdravljenja je zmanjšati število novih lezij, preprečiti napredovanje bolezni in preprečevanje in zdravljenje kroničnih sprememb in brazgotin, ki lahko vodijo v nadaljnje zaplete (kontraktura, obstrukcija limfatičnih vodov, nastanek skvamoznoceličnega karcinoma...).

Bolnikom svetujemo prilagoditev življenjskega sloga. Svetujemo redukcijo telesne teže, opustitev kajenja, nošenje ohlapnih oblačil, ki ne povzročajo drgnjenja, uporabo antiseptičnih mil. Pri zgodnjih oblikah bolezni

lahko uporabljamo lokalni antibiotik 1% Klindamicin 2x na dan. Od sistemskih antibiotikov se poslužujemo doksiciklina za 16 tednov. Kadar je bolezen zmerna, prav tako pride v poštev zdravljenje z doksiciklinom, če pa ta ni uspešen, pa s kombinacijo klindamicina in rifampicina za 10 tednov. Pri zmerni do težki obliki bolezni ob neuspešnosti sistemske terapije pride v poštev zdravljenje z biološkim zdravilom. Adalimumab je edino registrirano biološko zdravilo za zdravljenje HS in spada med zaviralce TNF-alfa (16, 17, 18). Pri približno polovici bolnikov pričakujemo doseganje Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), kar pomeni več kot 50% zmanjšanje števila abscesov in vnetnih nodulov od izhodišča, brez zvečanja števila abscesov in brez zvečanja števila fistul z izcedkom (19). Zdravljenje poteka pod nadzorom dermatologa, ki postavi indikacijo za uvedbo biološke terapije in bolnika spremlja.

Kot komplementarno sistemski terapiji se pri zdravljenju HS glede na klinično sliko uporablja še kirurško zdravljenje, ki je večstopenjsko - od »deroofinga« (odstranjevanja kožnega pokrova) do odstranjevanja celotnega prizadetega področja (npr. aksilarno, glutealno...) z nodusi, brazgotinami in sinusnimi trakti.



Slika 1. Priporočeni algoritem zdravljenja HS.

Zaključek

Hidradenitis suppurativa je kronična vnetna bolezen, ki je pogosto neprepoznana. Povprečen zamik do postavitve prave diagnoze je kar 7 let (20). Kožne spremembe spremljajo bolečine, neprijeten vonj, izcedek, kar ima velik vpliv na kakovost življenja bolnikov in lahko vodi v nastanek depresije. Zgodnja in pravilna diagnoza je ključna za ustrezno načrtovanje zdravljenja, ki preprečuje napredovanje bolezni in zmanjša možnost za nastanek nepovratnih sprememb.

Literatura

1. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012; 366: 158.
2. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 539.
3. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, et al. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 412.
4. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, et al. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol* 2011; 672: 1.
5. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, et al. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1060.
6. Zouboulis CC, Tsatsou F. Disorders of the apocrine sweat glands. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York, Chicago: McGraw Hill; 2012. p.947–959.
7. Collier F, Smith R, Morton C. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. *BMJ* 2013; 346 f 2121.
8. The British Association of Dermatologists. Hidradenitis Suppurativa. Na voljo: <http://www.bad.org.uk/for-the-public/patient-information-leaflets/hidradenitis-suppurativa>. Dostopno marec 2018.
9. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009; 161: 831.
10. Crowley JJ, Mekkes JR, Zouboulis CC, et al. Association of hidradenitis suppurativa disease severity with increased risk for systemic comorbidities. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1561.
11. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol* 1999; 140:90.
12. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ* 1989; 298: 28.
13. Poli F, Jemec GBE, Revuz J. Clinical presentation. In: Hidradenitis suppurativa, Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (Eds), Heidelberg, Germany 2006. p.12-15.
14. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: *Dermatologic surgery*, Roenigk RK, Roenigk HH (Eds), New York 1989. p.729.
15. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, et al. Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011; 223: 349.
16. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 619.
17. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD010081.
18. Gulliver W, Zoubulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 343-51.
19. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011; 165: 391.
20. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1546.

Astellas Pharma

VAŠ PARTNER PRI ZDRAVLJENJU PREKOMERNO AKTIVNEGA SEČNEGA MEHURJA

NA OSNOVI RAZISKAV JE OCENJENO,
DA TEŽAVE PRIZADENEJO
VSAKEGA ŠESTEGA SLOVENCA,
STAREJŠEGA OD 40 LET.^{1,2}



Velikokrat bolniki ne spregovorijo o svojih težavah, zato jih povprašajte:

Ali pogosto občutijo nenadno potrebo/nujo po praznjenju mehurja,
ko morajo nemudoma oditi na stranišče?

Se jim je že zgodilo, da so prepozno prišli do stranišča?

Morajo na stranišče več kot 8-krat na dan?

Se ponoči zbudijo več kot 1-krat, ker morajo na stranišče?

**OBSTAJA REŠITEV ZATO NE DOPUSTITE, DA BI TEŽAVE
Z MEHURJEM OMEJEVALE ŽIVLJENJE VAŠIH BOLNIKOV!**

NA VOLJO JE VEČ NAČINOV ZDRAVLJENJA.

Literatura:

1. Milsom I et al. *BJU Int* 2001;87(9):760-6.
2. Abrams P et al. *Urology* 2003;61:37-49.

Datum priprave: marec 2017, URO/17/0015/SEE



Astellas Pharma d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana

Vnetje sečil?

Canephron®



Zdravi vnetje sečil.



Pomirja razdražljiv mehur.



Podpira delovanje ledvic.



Pri akutnih in ponavljajočih se okužbah sečil. Z edinstveno kombinacijo naravnih učinkovin.

Zdravilo je na voljo v lekarnah in specializiranih prodajalnah.

NOVO

Fluomizin®

10 mg vaginalne tablete, dekalinijev klorid



Bakterijska vaginoza? Brez skrbi!

Fluomizin® premaga širok spekter patogenov¹

Bistveni podatki iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila

Fluomizin® 10 mg vaginalne tablete

Sestava zdravila: Ena vaginalna tableta vsebuje 10 mg dekalinijevga klorida. **Terapevtske indikacije:** Fluomizin® 10 mg vaginalne tablete so indicirane za zdravljenje bakterijske vaginoze. **Odmerjanje in način uporabe:** **Odmerjanje:** Ena vaginalna tableta na dan šest dni zapored. Vaginalne tablete je treba zvečer pred spanjem vstaviti čim globlje v nožnico. Najbolje je, da bolnica pri tem leži na hrbtu z nekoliko skrčenimi nogami. Med menstruacijo je treba zdravljenje prekiniti in ga nato nadaljevati. Čeprav običajno izcedek in vnetje ponehata v 24 do 72 urah, je treba zdravljenje nadaljevati, tudi če bolnica ne občuti več nelagodja (srbenje, izcedek, vonj). **Zdravljenje,** ki traja manj kot šest dni, lahko povzroči relaps. Fluomizin® vsebuje pomožne snovi, ki se ne raztopijo v celoti zato lahko ostanke tablet občasno najdemo na spodnjem perilu. To ne vpliva na učinkovitost zdravila Fluomizin®. V redkih primerih zelo suhe nožnice, je možno, da se vaginalna tableta ne raztopi in se kot nedotaknjena izloči. Zdravljenje v tem primeru ni optimalno. Za preprečevanje slednjega, lahko vaginalno tableto navlažimo s kapljico vode pred vstavitvijo v zelo suho nožnico. Bolnice morajo uporabljati higienske vložke. Pri tem ne pride do sprememb v barvi spodnjega perila. **Ženske, starejše od 55 let in starejše ženske** Podatki o učinkovitosti in varnosti dekalinijevga klorida pri ženskah, starejših od 55 let, so pomanjkljivi. **Pediatrična populacija** Podatki o učinkovitosti in varnosti dekalinijevga klorida pri otrocih, mlajših od 18 let, so pomanjkljivi. **Način uporabe** Za vaginalno uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 v SmPC. Razjede vaginalnega epitela in vaginalnega dela materničnega vratu. **Možna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom omejitve izpostavljenosti novorojenčka dekalinijevemu kloridu, vaginalnih tablet ne uporabljajte v obdobju 12 ur pred porodom. Podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila pri ponovnem zdravljenju bolnikov, ki se niso odzvali na zdravljenje ali pri katerih so se simptomi vrnili takoj po začetnem zdravljenju z zdravilom Fluomizin® ni na voljo. Bolnicam je treba svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom, če bodo simptomi po koncu zdravljenja vztrajali oziroma v primeru ponovnega pojava simptomov. Uporaba večjega dnevnega odmerka ali podaljšanje priporočenega trajanja zdravljenja lahko poveča tveganje vaginalnih razjed. Podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila pri zdravljenju bakterijske vaginoze pri ženskah, mlajših od 18 let ali starejših od 18 let ni na voljo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Anionske snovi, kot so mila, detergenti in površinsko aktivne snovi, lahko zmanjšajo protimikrobno delovanje dekalinijevga klorida. Zato sočasna intravaginalna uporaba mil, spermicidov ali vaginalnih prh (pripomočkov za izpiranje nožnice) ni priporočljiva. Fluomizin® 10 mg vaginalne tablete ne zmanjšujejo učinkovitosti kondomov iz lateksa. Ni podatkov o medsebojnem delovanju zdravila s kondomi iz drugih materialov in z drugimi intravaginalnimi pripomočki, kot so npr. diafragme. Vsaj 12 ur po uporabi zdravila, ni priporočljiva sočasna uporaba

Učinkovit in varen:

- tudi za nosečnice in doječe mamice^{1,2}
- s hitrim lokalnim delovanjem¹
- brez povzročanja rezistenc^{1,3}

Fluomizin® vaginalno tableto zvečer pred spanjem vstavimo v nožnico, 6 dni zapored.¹

kondomov iz drugih materialov (z izjemo lateksa) in drugih intravaginalnih pripomočkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Nosečnost** Omejeni podatki iz štirih kliničnih študij pri 181 nosečih bolnicah niso pokazali neželenih učinkov na nosečnost ali na plod/novorojenčka. Študij reproduktivne toksičnosti na živalih niso izvedli zaradi pričakovane nizke sistemske izpostavljenosti dekalinijevemu kloridu po vaginalni aplikaciji. Zdravilo Fluomizin® se lahko v nosečnosti uporablja le, če je to nujno potrebno. **Dojenje** Sistemska izpostavljenost doječih žensk zdravilu Fluomizin® je zanemarljiva. Zato ne pričakujemo škodljivih učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka. Zdravilo Fluomizin® je možno uporabljati med dojenjem, če obstaja klinična potreba po tem. Za omejitev izpostavljenosti novorojenčka dekalinijevemu kloridu, vaginalnih tablet ne uporabljajte v obdobju 12 ur pred porodom. **Plodnost** Študij o učinkih na plodnost pri živalih niso izvedli. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. **Neželeni učinki:** V kliničnih preskušanih so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z dekalinijevim kloridom. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. **Pogosti (≥1/100 do <1/10):** vaginalna kandidiaza, izcedek iz nožnice, vulvovaginalni pruritus, pekoč občutek v vulvi in nožnici. **Občasni (≥1/1.000 do <1/100):** bakterijski vaginitis, glivična okužba kože, vulvitis, vulvovaginitis, glavobol, slabost, krvavitev iz nožnice, bolečina v nožnici. **Neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):** cistitis, razjede in maceracije vaginalnega epitela, krvavitev iz maternice, rdečina, suhost nožnice, alergične reakcije s simptomi, kot pri urtikarijah, eritem, eksantem, otekanje, izpuščaj ali pruritus, povišana telesna temperatura. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Gedeon Richter Plc., Gyömöri út 19-21, H-1103 Budimpešta, Madžarska. **Datum zadnje revizije besedila:** 11. 4. 2017. **Dodatne informacije:** Gedeon Richter d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana; telefon: 01 430 50 50, telefaks: 08 205 68 75; e-naslov: info@richter.si. Samo za strokovno javnost. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura:

1. Bistveni podatki iz povzetka glavnih značilnosti zdravila Fluomizin®
2. Mendling W, et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review; Arch Gynecol Obstet, DOI 10.1007/s00404-015-3914-8.
3. Della Casa V, Noll H, et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections.

Gedeon Richter d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana, Slovenija; medinfo.si@gedeonrichter.eu



GEDEON RICHTER

Lenzetto®



GEDEON RICHTER

17β – estradiol, transdermalno pršilo za hormonsko nadomestno zdravljenje

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Lenzetto 1,53 mg/razpršek, transdermalno pršilo, raztopina

Sestava zdravila: V vsakim razprškom naneseemo 90 mikrolitrov transdermalnega pršila, ki vsebuje 1,53 mg estradiola (kar ustreza 1,58 mg estradiola hemihidrata). **Terapevtske indikacije:** Sekvenčno hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za odpravljanje simptomov pomanjkanja estrogena pri ženskah v pomenopavzi (pri ženskah z maternico ali brez nje, pri katerih je od zadnje menstruacije preteklo vsaj 6 mesecev, ali pri kirurško povzročeni menopavzi). Izkušnje pri zdravljenju žensk, starejših od 65 let, so omejene. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Lenzetto se uporablja enkrat dnevno; bodisi kot monoterapija bodisi kot kontinuirano sekvenčno zdravljenje (kadar se ga kombinira s progesteronom). Začetni odmerek je en razpršek enkrat na dan na suho in zdravo kožo podlakti. Odvisno od kliničnega odziva se odmerek lahko poveča na dva razprška na dan na podlakti. Povečanje odmerka mora biti odvisno od izraženosti simptomov menopavze pri ženski in se ga lahko izvede šele po najmanj 4 tednih neprekinjenega zdravljenja z zdravilom Lenzetto. Največji dnevni odmerek znaša tri razprške (4,59 mg/dan) na podlakti. Bolnice, ki težko nanesejo predpisani odmerek na različna mesta iste podlakti, ki se med seboj ne smejo prekrivati, lahko zdravilo nanesejo na drugo podlaket ali na predele na notranji strani stegna. Pri začetnem in nadaljevanju zdravljenja simptomov, povezanih s pomenopavzo, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, zdravljenje pa je treba čimprej zaključiti. Stanje je treba ponovno ocenjevati v rednih časovnih presledkih (npr. v 3 do 6-mesečnih časovnih presledkih). **Pri ženskah, ki imajo maternico:** Pri ženskah z intaktno maternico je treba ob zdravlju dodatno uporabljati še progesteragen, ki je odobren kot dodatek zdravljenju z estrogenom v shemi neprekinjenega sekvenčnega odmerjanja: estrogen se uporablja neprekinjeno. V vsakem 28-dnevnem ciklusu se vsaj 12 do 14 dni zapored dodatno uporablja še progesteragen. V obdobju, v katerem se estrogen uporablja skupaj s progesteronom, lahko pride do odtegnitvene krvavitve. Nov 28-dnevni cikel zdravljenja se začne brez premora. **Pri ženskah brez maternice:** Razen v primeru predhodno diagnosticirane endometrioze, dodatna uporaba progesteragena pri ženskah brez maternice ni priporočljiva. V primeru, da je bil odmerek izpuščen, mora bolnica pozabljeni odmerek izpustiti in v uporabi naslednji odmerek ob običajnem času. Izpustitev odmerka lahko poveča verjetnost pojavnosti vmesnih krvavitev in pojavnosti kapljic krvi. **Način uporabe:** Vsebnik je pri pršenju treba držati v pokončnem in navpičnem položaju. Pred prvo uporabo novega nastavka je treba pršilo ustrezno pripraviti za uporabo s trikatratno razpršilno v pokrovcu. Dnevni odmerek je en razpršek na notranji del podlakti. Če sta kot dnevni odmerek predpisana dva ali trije razprški, se jih nanese na sosednji, neprekrivajoči se površini na notranji strani roke med komolcem in zapestjem. Razpršek se približno 2 minuti pusti, da se posuši. Ženska naj mesto nanosa prekrije z oblačilom, če obstaja možnost, da pride druga oseba v stik s to površino po tem, ko se je pršilo posušilo. Mesta nanosa se še 60 minut ne sme umirati. Treba je preprečiti, da bi otroci pršli v stik s površino roke, kamor je bilo naneseno zdravilo Lenzetto. Treba je preprečiti, da bi hišne živali zale ali se dotaknile roke na mestu, kjer je bilo naneseno zdravilo Lenzetto. Uporaba sredstev za zaščito pred soncem: Če ženske uporabijo sredstva za zaščito pred soncem 1 uro po uporabi zdravila Lenzetto, to lahko zmanjša absorpcijo zdravilne učinkovine. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, obstoječi rak dojke, sum nanj ali znana neoznačena o njem, znani ali domnevni od estrogena odvisni maligni tumorji ali sum nanje (npr. rak endometrija), diagnosticirano nepojavnostna krvavitve iz spolov, nezdravljena hiperplazija endometrija, predhodna ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija), znane tromboembolične motnje (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina), aktivno ali nedavno tromboembolično obolenje arterij (npr. angina pectoris, miokardni infarkt), akutno obolenje jetar ali obolenje jetar v anamnezi, dokler se kazalci delovanja jetar ne vrnejo na normalne vrednosti, porfirija. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se HNZ lahko uporablja samo kadar ti simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj enkrat letno skrbno oceniti tveganja in koristi,

HNZ pa se sme nadaljevati le dokler so koristi večje od tveganj. Pred začetkom zdravljenja s HNZ, oziroma pred njegovo ponovno uvedbo, je treba pridobiti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Stanja, pri katerih je potreben nadzor: Leiomiomi (fibromi v maternici) ali endometriozna, dejavniki tveganja za pojav tromboemboličnih motenj, dejavniki tveganja za pojav od estrogena odvisnih tumorjev, npr. rakavo obolenje dojke v prvem sorodstvenem kolenu, hipertenzija, boleznij jetar (npr. adenom jetar), sladkorna bolezen s prizadetostjo žil ali brez nje, žolčni kamni (holelitiza), migrena ali (hud) glavbol, sistemski eritematozni lupus, hiperplazija endometrija v anamnezi, epilepsija, astma, otoskleroza. Razlogi za takojšnje opustitev zdravljenja: zlatenica ali poslabšanje delovanja jetar, pomembno zvišanje krvnega tlaka, nov začetek pojavljanja glavobola migrenskega tipa, nosečnost. Hiperplazija in rak endometrija: Če se estrogeni samostojno uporabljajo daljše časovno obdobje, je pri ženskah z intaktno maternico tveganje za pojav hiperplazije in raka endometrija povečano. Rak dojke: Skupni podatki nakazujejo povečano tveganje za pojav raka dojke pri ženskah, ki se zdravijo s kombiniranim estrogeno-progesteraganskim in morda tudi med samo estrogenim HNZ, kar je odvisno od trajanja HNZ. Tveganje za raka dojke je pri ženskah, ki prejmejo kombinirano estrogeno-progesteragensko HNZ, večje. To tveganje postane opazno po približno 3 letih HNZ. Venska tromboembolija: HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za pojav venske tromboembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Verjetnost za pojav takega dogodka je večja v prvem letu HNZ kot pa pozneje. Če do pojavnosti VTE pride po začetku zdravljenja, je treba z uporabo zdravila prenehati. Koronarna bolezen srca (KBS): Relativno tveganje za pojav KBS med uporabo kombiniranega estrogeno-progesteragenskega HNZ je nekoliko povečano. Ishemična možganska kap: Kombinirano estrogeno-progesteragensko in samo estrogeno zdravljenje je povezano z do 1,5-krat povečanim tveganjem za pojav ishemične možganske kapi. Motnje vida: Poročali so o trombozi žil v mrežnici pri ženskah, ki so prejemale estrogene. V primeru, da pride do nenadne delne ali popolne izgube vida ali nenadne eksoftalmusa, dvojnega vida ali migrene, je treba takoj prenehati z zdravljenjem, dokler ni opravljen pregled. Druga stanja: Estrogeni lahko povzročijo zadrževanje tekočine, zato je treba bolnice z motnjami delovanja srca ali ledvic skrbno spremljati. Ženske s predhodno prisotno hipertrigliceridemijo je treba med nadomeščanjem estrogena oziroma med nadomestnim hormonskim zdravljenjem skrbno spremljati. **Pediatrična uporaba:** Zdravnik mora biti pozoren na možnost nenamernega sekundarnega izpostavljanja zdravilu Lenzetto. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Studij medsebojnega delovanja pri zdravlju Lenzetto niso izvedli. S transdermalno uporabo se izognemo vplivu prvega prehoda preko jetar, s tem pa bi bil vpliv induktorjev encimov na transdermalno uporabljen HNZ z estrogeni (in progesterageni) morda lahko manj izražen kot pri peroralni uporabi hormonov. Klinično lahko okrepljeno presnavljanje estrogenov in progesteragena zmanjša njihov učinek in vpliva na krvavitve iz maternice. **Morsečnost in dojenje:** Uporaba zdravila Lenzetto med nosečnostjo in dojenjem ni indicirana. **Neželni učinki:** Žigost: Glavbol, bolečina v trebuhu, slabost, kožni izpuščaji, pruritus, maternične/vajinalne krvavitve. **Skupno s pojavom kapljic krvi, mestoragija, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase.** **Občutki:** Presobčutljivostna reakcija, denesniho razpoložanje, vrtoglavica, motnje vida, palpitacije, hipertenzija, driska, dispneja, nočni eritem, koprnica, draženje kože, migralgija, bolečina v dlakob, občutljivost dojk, sprememba barve dojk, izcedek iz dojk, polno materničnega vratu, hiperplazija endometrija, čista na jajčnikih, vaginalna okužba, povečana raven gama-glutamilttransferaze, zvišana raven holesterola v krvi, edem, skislama bolečina. **Redki:** Anksioznost, zmanjšan libido, povečan libido, migrena, neprijeten občutek, letargija, bruhanje, hiruizem, akne, mišični krči, dismenoreja, sindrom, podoben predmenstrualnemu sindromu, povečanje prsi, utrujenost. **Način izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le a recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Gedeon Richter Plc. H-1103 Budimpest, Gyomai út 19-21, Madžarska. **Datum zadnje revizije besedila:** 27/07/2017 **Dodatne informacije:** Gedeon Richter d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana; telefon: 01 430 50 50, telefaks: 08 205 68 75; e-naslov: info@richtersi. Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.





MISLITE,
DA NISEM V STRESU,
KADAR MI MENSTRUACIJA
ZAMUJA?

ŽELIM SI UČINKOVITOSTI BREZ
POZABLJENIH TABLETK

KYLEENA® SE PREDSTAVI – NOVA
MOŽNOST KONTRACPCIJE ZA
5-LETNO UPORABO Z NIZKIM
ODMERKOM HORMONOV

0,29

NAJNIŽJI DNEVNI
ODMEREK HORMONOV

5-letni Pearlov indeks^{1*}

na voljo v obliki intrauterinoga
sistema za 5-letno uporabo^{1, 2}

MAJHNO TELO V OBLIKI
ČRKE T Z OZKO, PROŽNO
INSERCIJSKO CEVKO^{1, 3}



 Kyleena®

19,5 MG INTRAUTERINI SISTEM
LEVONORGESTREL

5 let. Nizek odmerek.



SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek temeljnih značilnosti zdravila.

IME ZDRAVILA: Kyleena 19,5 mg intrauterini dostavni sistem.

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Intrauterini dostavni sistem vsebuje 19,5 mg levonorgestrela. Pomožne snovi: polidimetilsiloksanski elastomer, brezvodni koloidni silicijev dioksid, polietilen, barijev sulfat, polipropilen, bakrov ftalocianin, srebro.

FARMACEVTSKA OBLIKA: intrauterini dostavni sistem.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Kontracepcija za obdobje do 5 let.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Zdravilo Kyleena se vstavi v maternično votlino in učinkuje do pet let.

KONTRAINDIKACIJE: nosečnost; akutna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen ali stanja, povezana s povečanim tveganjem za medenično okužbo; akutni cervicitis ali vaginitis; poporodni endometritis ali okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih; cervikalna intraepitelijska neoplazija, dokler se ne pozdravi; malignomi maternice ali materničnega vratu; na progestogen občutljivi tumorji, npr. rak dojke; nenormalne krvavitve iz nožnice neznanega vzroka; prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki bi ovirali vstavitve in/ali zadrževanje intrauterinega sistema (t.j., če deformirajo maternično votlino); akutna bolezen jeter ali jetrni tumor; preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Zdravilo Kyleena je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi sistema, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj: migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki kot je nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije; izredno hud glavobol; zlatenica; izrazito zvišanje krvnega tlaka; huda arterijska bolezen, npr. možganska kap ali srčni infarkt. Zdravniški pregled/posvet: Pred vstavitvijo je treba žensko seznaniti s koristmi in tveganji povezanimi z uporabo zdravila Kyleena, vključno z znaki in simptomi za predrtje maternične stene in s tveganjem za zunajmaternično nosečnost. Opraviti je treba klinični pregled, vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk. Če je po presoji zdravnika potrebno, je treba odvzeti bris materničnega vratu. Izključiti je treba nosečnost in spolno prenosljive bolezni. Pred vstavitvijo je treba ozdraviti okužbe rodil. Določiti je treba položaj maternice in velikost maternične votline. Pomembno je, da je zdravilo Kyleena vstavljeno v fundus maternice, kar zagotavlja najboljšo učinkovitost in zmanjša tveganje za njegov iztis. Pri vstavljanju je treba natančno upoštevati navodila za vstavljanje. Posebna previdnost pri: Zunajmaternična nosečnost; Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve; Okužbe v mali medenici; Iztis; Perforacija; Izginotje niti; Ovarijske ciste/povečani ovarijski folikli; Plodnost / nosečnost / dojenje.

MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Učinki drugih zdravil na zdravilo Kyleena: Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko posledično poveča očistek spolnih hormonov. Učinkovine, ki povečajo očistek levonorgestrela, npr.: fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, in mogoče tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Vpliv teh zdravil na kontracepcijski učinek zdravila Kyleena ni znan, vendar pa glede na lokalni mehanizem delovanja verjetno nima večjega pomena. Učinkovine, ki imajo spremenljiv učinek na očistek levonorgestrela, npr.: Zaviralci proteaz HIV/hepatitisa C in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije progestina, če se jemljejo sočasno s spolnimi hormoni. Učinkovine, ki zmanjšajo očistek levonorgestrela (zaviralci encimov): Močni in zmerni zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in sok grenivke lahko povečajo plazemske koncentracije progestina. Magnetnoresonančno slikanje (MRI - magnetic resonance imaging): Predklinično testiranje drugega IUS z levonorgestrelom z enako velikim srebrnim obročkom in telesom v obliki črke T je pokazalo, da je slikanje ženske z vstavljenim zdravilom Kyleena (MR pogojno) lahko varno pod naslednjimi pogoji: statično magnetno polje 3 Tesla ali manj; maksimalni prostorski gradient 36000 Gauss/cm (360 T/m) ali manj; stopnja specifične absorpcije za celo telo (SAR) 4 W/kg v nadzorovanem načinu prve stopnje za 15 minut neprekinjenega slikanja.

NEŽELENI UČINKI: Povzetek varnostnega profila: Pri večini žensk se po vstavitvi zdravila Kyleena pojavijo spremembe v vzorcu menstrualne krvavitve. Sčasoma se pogostnost amenoreje in redkih krvavitev poveča, zmanjša pa se pogostnost podaljšanih, nerednih in pogostih krvavitev. Pogostnosti neželenih učinkov: *Zelo pogosti:* glavobol, bolečina v trebuhu/mali medenici, akne/seboreja, spremembe krvavitev, vključno s povečanjem in zmanjšanjem menstrualnih krvavitev, krvavkastim izcedkom, redkimi krvavitvami in amenorejo, ovarijska cista, vulvovaginitis. *Pogosti:* depresivno razpoloženje/depresija, migrena, navzea, alopecija, okužba zgornjih rodil, dismenoreja, bolečina/neprijeten občutek v dojkah, iztis zdravila (popolni ali delni), izcedek iz spolovil. *Občasni:* hirtutizem. *Redki:* perforacija maternice. Pediatrična populacija: Pričakuje se, da je varnostni profil zdravila Kyleena pri mladostnicah, mlajših od 18 let, enak kot pri ženskah, starejših od 18 let.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: Bayer d.o.o., Bravničarjeva ulica 13, 1000 Ljubljana, Slovenija

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 24. 02. 2017

*Pearlov indeks v 1. letu: 0,16 (95-odst. IZ 0,02–0,58). 5-letni Pearlov indeks: 0,29 (95-odst. IZ 0,16–0,51). Stopnja odpovedi po 1 letu je bila približno 0,2 %. Kumulativna stopnja odpovedi po 5 letih je bila približno 1,4 %.

1. Bayer. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kyleena®.
2. Bayer. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mirena®.
3. Nelson A et al. *Obstet Gynecol* 2013;122:1205–1213.

Samo za strokovno javnost.

L.SI.MKT.03.2018.2527



5 let. Nizek odmerek.

MENOPAVZA?



Prehransko dopolnilo s fosfolipidi, oljem zdravilne borage, flavonoidi in antioksidanti. Že na voljo v vaši najbližji lekarni.

SERVIER Pharma d.o.o.

Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

T: +386 (0)1 56 34 811, E: info@si.netgrs.com

www.servier.si

Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano.



Že 14. LETO v Sloveniji¹

Več kot

1.100.000 BOLNIKOV

po svetu se zdravi z
zdravilom HUMIRA*³

**74 KLINIČNIH
RAZISKAV**

v največji publikaciji o
varnosti zaviralcev TNF- α ⁴

**15 ODOBRENIH
INDIKACIJ**
največ med biološkimi
zdravili za samoinjiciranje²

**20 LET
KLINIČNIH IZKUŠENJ**
z začetki pri
revmatoidnem artritisu⁴

HUMIRA zaupanje

Edinstveni temelji za prihodnost

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi | **Humira 40 mg** raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Sestav: Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga oz. en 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba. Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelesko. **Terapevtske indikacije:** Revmatoidni artritis; v kombinaciji z metotreksatom: zdravljenje zrnega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulatorja zdravljenja, vključno z metotreksatom, ni zadosten; zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobili metotreksata. Juvenilni idiopatski artritis; **Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (JIA);** v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje aktivnega poliartikularnega JIA pri bolnikih od 2 leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulatornih protirevmatičnih zdravil. **Artritis, povezan z entezitisom:** za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje. Aksialni spondiloartritis; **Ankiloizirajoči spondilitis:** zdravljenje hudega aktivnega ankiloizirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno. Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS; zdravljenje odraslih s hudi aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil. **Psovitni artritis:** zdravljenje aktivnega in napredujočega psoritnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulatorji antirevmatičnimi ali ni ustrezen. **Psoriasis:** zdravljenje zrnega do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. **Psoriasis v plakih pri pediatričnih bolnikih:** zdravljenje hude psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4 leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapijo. **Hidradenitis suppurativa:** zdravljenje aktivne zrne do hude oblike hidradenitis suppurativae (facie inversa) pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko zdravljenje. **Crohnova bolezen:** zdravljenje zrnega do hude aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen oklus zdravljenja s kortikosteroidi in/ali imunosupresivi, ali pa takšno zdravljenje ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije. **Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih:** zdravljenje zrnega do hude aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6 leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za takšno zdravljenje. **Ulcerozni kolitis:** zdravljenje zrnega do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo zadovoljivo na običajno zdravljenje ali takšno zdravljenje ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije. **Uveitis:** zdravljenje nalezljivega intermediernega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadovoljivo odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno. **Uveitis pri pediatričnih bolnikih:** zdravljenje kroničnega, nekifekejskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starih od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialista, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katero je zdravilo Humira indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira posvetujejo z ustreznim specialistom. Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Humira lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje. Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba optimizirati drugo terapijo (npr. kortikosteroida in/ali imunomodulatorje) z zdravilom Humira. **Revmatoidni artritis:** odrasli bolnik: 40 mg adalimumaba vsak 2 teden v enkratnem odmerku v subkutanem odmerku; v kombinaciji z zdravilom Humira je treba optimizirati drugo terapijo (npr. kortikosteroida in/ali imunomodulatorje) z zdravilom Humira. **Polartikularni JIA od 2 leta starosti:** priloženi odmerki pri bolnikih z polartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi: 15 kg do < 30 kg 20 mg vsak drugi teden; > 30 kg: 40 mg vsak drugi teden. Uporaba pri bolnikih, starih manj kot 2 let, za to indikacijo ni primerna. **Artritis, povezan z entezitisom:** priloženi odmerki pri bolnikih z artritisom, povezanem z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi: 15 kg do < 30 kg 20 mg vsak drugi teden; > 30 kg 40 mg vsak drugi teden. **Psoriasis:** priloženi odmerki pri bolnikih s psoriasisom v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi: 15 kg do < 30 kg 20 mg vsakemu odrasli odmerki sledi odmerki 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku; > 30 kg 40 mg vsakemu odrasli odmerku sledi odmerki 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Uporaba zdravila Humira pri bolnikih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo ni primerna. **Hidradenitis suppurativae pri mladostnikih (starih od 12 let):** ki tehtajo najmanj 30 kg; priloženi odmerki je 80 mg v 0,4 ml, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutanega odmerka; pri mladostnikih z nezadostnim odzivom je možno razmisliti o povečanju pogostosti odmerjanja na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Uporaba pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna. **Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih:** priloženi odmerki: pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi: < 40 kg 40 mg 0,4 ml, ki mu sledi 20 mg 2 teden, vzdrževalni odmerki je 20 mg vsak drugi teden, v primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje z zavedanjem, da je vezanje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerki: 160 mg v 0,4 ml, ki mu sledi 80 mg v 0,4 ml, ki mu sledi 40 mg v 0,4 ml vsak drugi teden, v primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje z zavedanjem, da je vezanje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerki: 160 mg v 0,4 ml, ki mu sledi 80 mg v 0,4 ml vsak drugi teden. Uporaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna. **Uveitis pri pediatričnih bolnikih:** priloženi odmerki pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi: 15 kg do < 30 kg 20 mg vsak drugi teden, v kombinaciji z metotreksatom. Na začetku zdravljenja se lahko uporabi polni odmerki 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja; > 30 kg 40 mg vsak drugi teden, v kombinaciji z metotreksatom. Na začetku zdravljenja se lahko uporabi polni odmerki 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja; > 30 kg 40 mg vsak drugi teden, v kombinaciji z metotreksatom. Uporaba pri otrocih, starih od 2 let, za to indikacijo ni primerna. **Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih:** Varnost in učinkovitost zdravila Humira pri otrocih, starih 4 – 17 let, ni bila potrjena. Uporaba pri bolnikih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo ni primerna. **Artritis pri odraslih in aksialni spondiloartritis:** vključno z ankiloizirajočim spondilitisom: Uporaba pri pediatrični populaciji ni primerna. Način uporabe: uporaba se kot subkutanega injektiva. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilo učinkovino ali katerikoli pomožni snov. Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe in oportunistične okužbe. Zrnega do hude okužbe in oportunistične okužbe. Zrnega do hude okužbe in oportunistične okužbe. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Okužbe: Bolniki, ki uporabljajo antagonistne TNF so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena vilična funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolniki je treba brati pred, med in po zdravljenju natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do pet mesecev, je treba bolnike vsaj še 6 tednov nadzirati. Zdravljenje se ne sme začet pri bolnikih z aktivnimi okužbami. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati. Resne okužbe: Opisane so bile resne okužbe, vključno s sepsom, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb. Med drugimi resnimi okužbami so bile pljučnica, plimoneuritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb: Tuberkuloza: Poročali so o tuberkulozi, vključno z reakcijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne tuberkuloze. Pred začetkom zdravljenja je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne tuberkulozne okužbe. Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenje z zdravilom Humira ne sme začet. **Druge oportunistične okužbe:** Oportunistične okužbe, vključno z nevralgičnim akromialgičnim sindromom, bakterijsko meningitisom, okužbo s protoplastno glivično okužbo. **Reakcija hepatitisa B:** Reakcija hepatitisa B so opazili pri bolnikih, ki so dobili antiagent TNF in ki so bili kronični nosilci virusa. Neurološki znaki: Antagonisti TNF so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali ravnopostojnih znakov demelinirajočih bolezi osrednjega živčnega sistema, vključno z multipo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demelinirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré-jevim sindromom. Znanja je zveza med intermedieranim uveitisom in demelinirajočimi boleznimi osrednjega živčnega sistema. **Alergijske reakcije:** Po uporabi zdravila Humira poročila o resnih alergijskih reakcijah. V kombinaciji z analgetiki, imunosupresivi, znakov zavirajo odzorne preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektivnih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilov vose odkrili. Malingerii in limfoproliferativna bolezen: V kontroliranih kliničnih preskušanjih z antagonistni TNF je bilo opažanih več primerov preobčutljivosti, vključno z limfomom. Vendar je bilo povprečno tveganje. Med postmarketingnim obdobjem so bili opazni primeri levkemije. **Hamatološke reakcije:** Redko opazna pancitopenija. **Opazila:** Za pediatrne bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa oprejanja v skladu z veljavnimi smernicami za oprejanje, če je to mogoče. Bolniki, ki prejajajo zdravilo Humira, lahko oskušeno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in/ali ino, ni priporočljiva še 6 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumabu in/ali ino. **Priloge:** Pri bolnikih, ki imajo blagi srčni popuščanje potrebna previdnost. **Antivirusno dopajanje:** Zdravljenje lahko povzroči nastanek antivirusnih protiteles. Sočasna uporaba bolnišničnih DMARDs (tj. arkanima in abascept) ali s drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva. **Opozorila:** Bolniki, ki med zdravljenjem potrebujejo operacijo, je treba natančno nadzorovati glede okužb. **Zgoraj naštetega je treba izključiti:** Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrozično strukturo, zaradi katere ugnebi bili potrebni kirurški zdravljenje. **Razpoložljivi podatki** kažejo, da zdravilo Humira ne poslabša in ne povzroči strukturne Starejši ljudje: Posebna pozornost glede težavja okužb. **Mesebno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** V kombinaciji z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Kombinacija zdravila Humira in anakinere ter zdravila Humira in abatacepta ni priporočljiva. **Pozor:** Posrednost in dolga: Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno. Znoske v ročni dobi morajo preimeti o uporabi ustrezne kontracepcije zaščitne za preprečevanje nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira. **Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojemanjem in dojenje:** Učinka na dojene novorojenčke ni pričakovati. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lahko se pojavita utrogovala in slabšanje vida. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so okužbe (kot je nazofarngitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcije na mesto injiciranja (eritem, srbenje, vnetje, bolečina ali otekanje), glavobol in mišično-skeletne bolečine. **Drugi pogostejši neželeni učinki:** različne vrste okužb: banalni tumor, karinoni kože; levkopenija, trombotična, limfocitotična, leukocitotična; alergije; zvišanje lipida, hipokalcemija, hipurikemija; nenormalni mišji natrija, v krvi; hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija; sprememba razpoložljivosti, anksioznost, nesposobnost, glavobol; parestezije, migrena, stisnjenost živčnih korjenov; motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis; vnetje veko; otekanje oči; vertigo; tahikardija; zadrževanje; hematomi; kašelj; astma; dispneja; bolečina v prsih; naravnja in bruhanje; gastrointestinalna krivavitev, dispneja, bolezen zgornjega živčnega sistema, šibkoten sindrom; zvišani testi encimov; izpuščaji; poslabšanje ali pojav splošne utrujenosti, urtikarija, modrice, dermatitis, oniholiza; šezurno znojenje, alopecija, srbenje; mišično-skeletne bolečine, mišični spazmi; hematarija; ledvična okužba; reakcija na mesto injiciranja; bolečina v prsih, edem, površna telesna temperatura; koagulacija in motnje krvavitve; prisotnost antibiotikov; zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi; slabše očajenje. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. **Pomembno opozorilo:** Pred predpisovanjem preberite navodila za predpisovanje v celoti navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila: 07/2018.

Literatura: 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226076>; 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila HUMIRA, 07/2018; 3. Interni podatki, AbbVie Inc. 4. Burmester GR et al, Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72(4):517-24; *podatki december 2017

AbbVie d.o.o., Dolenjska cesta 242c, Ljubljana
Samo za strokovno javnost | Datum priprave informacije: avgust 2018 SI-HUM-180087



Laserski minimalno invazivni ginekološki posegi

Rešitev za stresno in mešano inkontinenco **IncontiLase**

ProlapLase Rešitev za prolaps medeničnih organov

Rešitev za simptome vaginalne atrofije **RenovaLase**

IntimaLase Rešitev za sindrom ohlapne nožnice

- neablativni foto-termalni efekt
- brez anestezije
- ambulantni posegi
- varni, hitri in preprosti
- visoka stopnja uspeha in zadovoljstva pacientk

Fotona
choose perfection

Fotona d.o.o.
proizvodnja in prodaja vrhunskih
medicinskih laserskih sistemov

www.fotona.com
info@fotona.com
Fotona d.o.o., Stegne 7, 1000 Ljubljana



TERME DOBRNA

HOTELS, SPA & MEDICAL CENTRE