

Usporedba oralne i transdermalne primjene hormonskog nadomjesnog liječenja u žena u postmenopauzi

Novak, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:570357>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Novak, dr. med.

**Usporedba oralne i transdermalne
primjene hormonskog nadomjesnog
liječenja u žena u postmenopauzi**

ZAVRŠNI SPECIJALISTIČKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Novak, dr. med.

**Usporedba oralne i transdermalne
primjene hormonskog nadomjesnog
liječenja u žena u postmenopauzi**

ZAVRŠNI SPECIJALISTIČKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj završni poslijediplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom mentorice prof.dr.sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu Povjerenstvu za završne radove poslijediplomskih specijalističkih studija Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

SADRŽAJ

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Vazomotorni simptomi.....	5
1.2. Genitourinarni sindrom, seksualna disfunkcija i HNL.....	6
1.3. Kardiovaskularne bolesti, venska tromboembolija i HNL.....	7
1.4. Metabolički sindrom i HNL.....	9
1.5. Karcinom endometrija i HNL.....	10
1.6. Karcinom dojke i HNL.....	11
1.7. Osteoporoza i HNL.....	15
2. CILJEVI RADA	17
3. MATERIJALI I METODE	17
4. REZULTATI	18
4.1. Transdermalni pripravci u odnosu na oralne u rješavanju VMS.....	18
4.2. Transdermalni pripravci u odnosu na oralne u rješavanju genitourinarnih simptoma.....	24
4.3. Usporedba oralnih i transdermalnih pripravaka na pojavnost KVB i VTE.....	25
4.4. Usporedba učinka oralnih i transdermalnih pripravaka na promjene u lipidnom sastavu.....	35
4.5. Usporedba učinka oralnih i transdermalnih pripravaka na metabolizam glukoze i BMI.....	41
4.6. Usporedba oralnih i transdermalnih pripravaka na pojavnost karcinoma endometrija.....	46
4.7. Usporedba oralnih i transdermalnih pripravaka na pojavnost karcinoma dojke.....	50
4.8. Usporedba oralnih i transdermalnih pripravaka u prevenciji osteoporoze.....	54
4.9. Kolelitijaza i sigurnost primjene oralnih i transdermalnih pripravaka HNL-a.....	57
4.10. Neuroprotektivni učinak HNL-a.....	57
5. ZAKLJUČAK	59
6. POPIS LITERATURE	61

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE- angiotensin konvertirajući enzim (eng. angiotensin converting enzyme)

BMD – gustoća kostiju (engl. bone mineral density)

BMI- indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

BRCA 1, BRCA 2 - tumor supresorski geni povezani sa karcinomom dojke

(engl. Breast Cancer 1, Breast Cancer 2)

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

CIMT- debljina stijenke intime medije karotidne krvne žile (engl. carotid intima-media thickness)

CPA- ciproteron acetat

CRP- C reaktivni protein (engl. C reactive protein)

CVI- cerebrovaskularni infarkt (engl. cerebrovascular insult)

DVT- duboka venska tromboza (eng. deep venous thrombosis)

E1- estron

E2- estradiol

ELITE - studija o učincima kod ranog početka hormonskog nadomjesnog liječenja

(engl. The Early versus Late Interventional Trial with Estradiol)

E3N- francuska kohortna studija o povezanosti karcinoma s drugim nezaraznim bolestima u žena

(fran. Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale)

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

EPIC - europska prospektivna studija o povezanosti incidencije karcinoma s okolišnim čimbenicima

(engl. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)

ERA- studija učinka hormonskog nadomjesnog liječenja na razvoj ateroskleroze

ESTHER - multicentrična francuska studija o incidenciji venske tromboembolije i puta unosa hor-

monskeg nadomjesnog liječenja (engl. The Estrogen and Thromboembolism Risk)

(engl. The Estrogen Replacement and Atherosclerosis)

HABITS- skandinavska randomizirana studija o sigurnosti primjene hormonskog nadomjesnog

liječenja u žena s preboljelim karcinomom dojke (engl. Hormonal replacement therapy After Breast cancer--Is It Safe?)

HDL- lipoprotein visoke gustoće (engl. high density lipoprotein)

HERS – studija o učinku hormonskog nadomjesnog liječenja na kardiovaskularnu smrtnost

(engl. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)

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

IR- inzulinska rezistencija (engl. insulin resistance)

KEEPS- prospektivna studija o važnosti primjene hormonskog nadomjesnog liječenja u ranoj postmenopauzi (engl. Kronos Early Estrogen Prevention Study)

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL- lipoprotein niske gustoće (engl. low density lipoprotein)

LNG- levonorgestrel

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

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

VMS – vazomotorni simptomi (engl. vasomotor symptoms)

VTE – venska tromboembolija (engl. venous thromboembolism)

MCP-1- kemotaktični protein 1, važan za migraciju i infiltraciju makrofaga i monocita (engl. Monocyte chemoattractant protein-1)

MEGA- megestrol acetat

MMP- matriks metaloproteinaza (engl. matrix metalloproteinase)

MPA – medroksiprogesteron acetat

NETA- noretisteron acetat

NHS- američka studija na medicinskim sestrama o vanjskim čimbenicima na zdravlje populacije (eng. Nurse's Health Study)

o-CEE- oralni konjugirani ekvini estradiol

PCOS- sindrom policističnih jajnika (engl. polycystic ovary syndrome)

t-E2- transdermalni 17-β estradiol

t- PAI - inhibitor plazminogen aktivatora (engl. Plasminogen activator inhibitor-1)

TIA- tranzitorna ishemijska ataka (eng. transient ischemic attack)

ULTRA- multicentrična studija o utjecaju niskih doza transdermalnog estradiola u hormonskom nadomjesnom liječenju (engl. The Ultra-Low-dose Transdermal Estradiol Assessment)

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

WMS - opservacijska studija u UK o povezanosti reproduktivnih i okolišnih čimbenika na zdravlje žena (engl. The Million Woman Study)

SAŽETAK

Kroz svoju povijest hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) je prolazilo kroz različite faze kojima je bio cilj promjenom doze, načina primjene i duljinom primjene istaknuti dobrobiti, a smanjiti rizike primjene HNL-a. Cilj brojnih rasprava i studija je odgovoriti na pitanje o učinkovitosti i sigurnosti transdermalne u usporedbi s oralnom primjenom hormonskog nadomjesnog liječenja. Velik broj studija dokazao je jednaku učinkovitost transdermalne primjene HNL-a u usporedbi sa oralnom u smanjenju vazomotornih simptoma u žena u postmenopauzi koji predstavljaju jednu od najčešćih indikacija za uvođenje nadomjesne terapije estrogenima. S druge strane, sigurnosni profil transdermalne primjene HNL-a značajno je bolji zahvaljujući manjoj terapijskoj dozi i izostanku prvog prolaza lijeka kroz jetru. Dokazano je da transdermalna primjena HNL-a ne utječe na lipoproteine te C – reaktivni protein, najvažniji prediktori infarkta miokarda i kardiovaskularnog mortaliteta u zdravih žena. Povoljan metabolički profil transdermalne primjene očituje se i u manjoj učestalosti metaboličkog sindroma i porasta tjelesne težine u korisnica ovog oblika liječenja u usporedbi s oralnom primjenom HNL-a. Transdermalni pristup nema negativan učinak na čimbenike zgrušavanja krvi, te time ne povećava rizik moždanog udara i venskih tromboembolijskih incidenata bez obzira na indeks tjelesne mase. Obzirom da se izbjegava prvi prolaz estrogena kroz jetru, transdermalnom primjenom estrogena izbjegava se negativni učinak kod postmenopausalnih žena sa bolestima žučnjaka i gastrointestinalnim poremećajima te onih s metaboličkim sindromom i dijabetesom tipa II, arterijskom hipertenzijom i povišenim rizikom za kardiovaskularne bolesti i duboku vensku trombozu. Kandidati za transdermalnu terapiju su i one žene koje ne preferiraju oralni put primjene lijeka. Pušačicama se također preporuča ovaj put primjene lijeka s obzirom da je u njih povećan kardiovaskularni rizik. Transdermalni put primjene estrogena preporuča se i kod žena sa seksualnom disfunkcijom, migrenoznim glavoboljama i depresijom. Iako nema podataka o smanjenju rizika za nastanak pojedinih karcinoma, poglavito dojke, neke studije pokazuju značajno niži rizik u odnosu na oralni put primjene.

Ključne riječi: Hormonsko nadomjesno liječenje, transdermalni pristup, učinkovitost, sigurnost

SUMMARY

During the history, the hormone replacement therapy (HRT) went through different phases, balancing with doses, various forms of application and duration of therapy, all in purpose to decrease the risks of the HRT. The aim of many discussions and studies is to give answers about efficiency and safety of transdermal HRT compared with oral use.

Large number of studies proved the same efficacy of estrogen transdermal therapy in reducing vasomotor symptoms in comparison to oral estrogen therapy, which is the most common indication for usage of HRT in postmenopausal woman. On the other hand, the safety profile of transdermal use of HRT is significantly better due to lower therapeutic doses and by avoiding first pass metabolism. It has been shown that transdermal hormone therapy may have pronounced effect on hepatic protein synthesis such as lipoproteins, an important predictor for myocardial infraction and cardiovascular mortality in healthy women. The favorable metabolic profile of transdermal use is apparent through lower incidence of metabolic syndrome and weight gain in comparison to an oral use of HRT. Unlike the oral HRT, the transdermal pathway has no negative affects on the coagulation factors of coagulation, thereby redacts us risk of cerebrovascular insult and thromboembolism in comparison to oral route of administration, independent of body mass index (BMI). Since the first pass is avoided, the transdermal estrogen administration may have less pronounced negative effect in postmenopausal women with gallbladder disease and gastrointestinal dysfunction, those with metabolic syndrome and diabetes type II and those with arterial hypertension and elevated risk of cardiovascular disease and deep vein thrombosis. Patients who prefer non- oral use of hormones are candidates for transdermal estrogen therapy. Tobacco smokers are recommended this route of administration of estrogen since they are at greater risk of cardiovascular incidence. The candidates for transdermal estrogen therapy could be also for patients who have sexual dysfunction, migraines and depression. Although there are no data of decreasing the risk for some carcinomas, especially for breast cancer, few studies demonstrate significantly lower risk in comparison to oral route of administration.

Key words: Hormone replacement therapy, transdermal delivery, efficiency, safety

1. UVOD

U Europi se u posljednjih 50 godina očekivani životni vijek žena produljio za čak deset godina, te danas u većini zemalja zapadnog svijeta iznosi 78-86 godina. Demografi ozbiljno upozoravaju i predviđaju da će, ukoliko se nastavi trend negativnog prirasta stanovništva, za 50 godina udio populacije starije od 65 godina u Hrvatskoj iznositi najmanje 25% [1]. Imajući na umu da prvi znakovi menopauze nastupaju između 42. i 45. godine života, žena može provesti gotovo polovicu svog života u peri- i postmenopauzi kada je pod ozbiljnim rizikom nastanka niza simptoma i bolesti vezanih uz manjak estrogena. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 1996.), menopauza se definira kao posljednja menstruacija u životu žene i smatra se da je nastupila ukoliko u posljednjih 12 mjeseci žena nije imala krvarenja. U Hrvatskoj žene u prosjeku ulaze u menopauzu sa 51,2 godina, ali ne treba zaboraviti na udio žena koje iz jatrogenih razloga ranije iskuse simptome menopauze kao i sve posljedice koje nosi postmenopauza. Prvi simptomi s kojima se susreću žene u postmenopauzi su vazomotorne smetnje, noćna znojenja, umor i smetnje spavanja. Srednjerodne posljedice estrogenskog manjka manifestiraju se kroz 5 do 10 godina od menopauze u vidu urogenitalne atrofije, gubitkom libida i padom kognitivnih funkcija. U kasnoj fazi postmenopauze, nakon 10 godina, javljaju se dugoročne posljedice manjka estrogena: osteoporoza, povećana incidencija kardiovaskularnih bolesti, kognitivne smetnje i demencija, inzulinska rezistencija i rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 [2]. Sve navedene promjene značajno umanjuju zdravlje i kvalitetu života žena u postmenopauzi.

Prvi pokušaji liječenja menopauzalnih simptoma odnosili su se na primjenu pripravaka kanabisa, atropina (belladonna) ili opijuma. Godine 1890. farmaceutska kompanija je izbacila na tržište lijek Ovarin koji je nastao usitnjavanjem i sušenjem kravljih jajnika. Ovarin je predstavljao prvi lijek životinjskog porijekla koji je služio rješavanju vazomotornih tegoba. Estron je izoliran 1929.g (Buttendandt and von Zienger, 1930; Doisy et al., 1930.), a 1930.g iz konjskog urina izoliran je estriol glukoronid koji stvara eston reakcijom hidrolize (Collip, 1930). Emminem, prva nadomjesna terapija koja je sadržavala konjugirane estrogene ekstrahirane iz urina trudnih žena, postaje komercijalno dostupna 1933.g. Povijest primjene progesterona seže u 1937.g kada se isti započeo koristiti za sprečavanje ovulacije u zečeva. Godine 1942. Ayerest Laboratories izbacili su na tržište lijek Premarin koji je sadržavao 0.625 mg konjugiranog konjskog estrogena (CEE), te Prempro, kombinaciju konjugiranog konjskog estrogena u dozi od 0.625 mg i medroksiprogesteron acetat u dozi od 2.5 mg, koji je postao široko primjenjivan lijek u postmenopauzalnih žena u SAD-u.

Ranih 40-tih godina prošlog stoljeća, od uvođenja HNL-a, možemo pratiti spoznaje o načinu, dozi i vrsti terapije s ciljem postizanja što boljeg učinka, balansirajući između dobiti i rizika za bolesnice. Također se mijenjao trend korištenja HNL-a ovisno o zaključcima istraživanja vezanih uz rizike koje nosi HNL, pa se tako prijelomnom točkom smatraju rezultati koje je donijela Women's Health Initiative studija (WHI) 2002.g. Do tada je oralni HNL bio najzastupljeniji u liječenju menopauzalnih tegoba i u SAD-u se njime koristilo 22% žena u postmenopauzi. Nakon što je prekinuto WHI istraživanje, zbog povećane incidencije infarkta miokarda, tromboembolijskih incidenata kao i karcinoma dojke u korisnica HNL-a, učestalost korištenja HNL-a 2004.g pala je na 12% i konačno 2010.g na svega 5%. Time su postavljeni temelji suvremenog HNL-a [3]. Za razliku od SAD-a koji je skloniji korištenju CEE, Europa je uvijek favorizirala esterificirani estrogen (valerat i benzoat), a poslije i čisti 17 β estradiol. Također postoje i razlike u izboru različitih vrsta progestagena. Danas, standardne doze HNL-a, koje se sve više napuštaju, zamijenjene su niskim i ultra niskim dozama kojima se postiže željeni učinak na oslobađanje vazomotornih simptoma u postmenopauzi, a izbjegavaju se nuspojave standardnih doza, od kojih su najčešća krvarenja i osjetljivost dojki. Istraživanja su pokazala kako se niskim i ultra niskim dozama estrogena, te transdermalnim putem primjene značajno smanjuje rizik kardiovaskularnih bolesti i tromboembolijskih incidenata [4, 5]

Estrogeni se mogu podijeliti u dvije skupine: prirodni i sintetski. Sintetski estrogeni kao što su etinilestradiol i mestranol, imaju negativan učinak na faktore koagulacije i metabolizam ugljikohidrata te su danas gotovo napušteni i ne preporučuju se za upotrebu u postmenopauzi. Estrogeni koji se koriste za HNL uglavnom su prirodni: 17 β estradiol se brzo razgrađuje prilikom prolaska kroz jetru, a bioraspoloživost mu padne na svega 2-10% te ga je potrebno esterificirati u estradiol ester- estradiol valerat ili benzoat, ili se mikronizira [6]. U SAD-u se više koriste CEE dobiveni iz urina bređih kobilica dok ih u Europi rijetko primjenjujemo. Iako niti jedna studija nije pokazala prednost jedne vrste estrogena nad drugom, CEE imaju drugačiji metabolizam pri čemu se stvara više od deset različitih metabolita konjugiranih estrogena čiji učinak nije do kraja poznat. Uostalom, CEE jače induciraju jetrene enzime što se vidi kroz veću koncentraciju SHBG, ceruloplazmina i angiotenzinogena [6].

Dodatak progesterona obavezan je prilikom sistemske primjene estrogena u sklopu HNL-a u postmenopauzalnih žena sa uterusom. Mikronizirani progesteron je prirodan oblik progesterona, sa najmanje nuspojava, ali zbog brzog metaboliziranja u jetri i kratkog poluživotnog poluvijeka trajanja, potrebne su veće doze da bi se postigao željeni učinak. Progestageni su sintetski progesteroni i oni se uglavnom koriste u kombiniranom HNL-u. Progestageni imaju progesteronsko djelovanje,

samo je ono jače izraženo ili je modulirano kako bi se postigao točno određeni učinak. Progestageni koji se koriste u sklopu HNL-a su: medroksiprogesteron acetat, ciproteron acetat i didrogesteron, noretisteron acetat, levonorgesterel, megestrol acetat i drospirenon. Nuspojave progesterona uključuju nadutost trbuha, napetost u dojčkama, glavobolje, promjene raspoloženja, umor, razdražljivost, porast apetita i akne, a nepovoljno djeluju i na lipidni profil. Učestalost i težina nuspojave ovisne su o vrsti progestagena. Kako svaki progestagen ima različit afinitet vezanja za različite steroidne receptore, ostvaruje i različite učinke. Izbor progestagena ovisi o dobi, željama pacijentice, simptomima i njenom zdravstvenom stanju [6].

Dr. Hermann Zondek 1936.g prvi je došao na ideju o lokalnoj primjeni estrogena na atrofičnoj sluznici rodnice. 50-tih godina prošlog stoljeća, lokalni estrogeni su se više primjenjivali u dermatologiji nego u ginekologiji. Svi ti pripravci nisu bili namijenjeni sistemske upotrebi estrogena sve do 1979.g kada se krenulo u razvoj transdermalnih pripravaka kakve danas poznajemo. Transdermalni estrogeni ne metaboliziraju se kao oralni, potrebna je značajno manja doza kako bi se izazvao željeni učinak, ponajviše radi rješavanja vazomotornih smetnji.

Koža vrlo malo metabolizira estradiol, tako da se transdermalno mogu dati vrlo male doze estradiola, a i koncentracije estrona su znatno manje, sličnije fiziološkim. Za usporedbu, davanjem 0,1 mg/dan estradiola postiže se srednja koncentracija estradiola od 331 pmol/l te estrona 305 pmol/l, a davanjem iste doze oralnog estradiola postiže se koncentracija 187 pmol/l estradiola i 746 pmol/l estrona. Najčešći estrogeni u HNL-u i razine estradiola i estrona prikazani su u tablici 1.

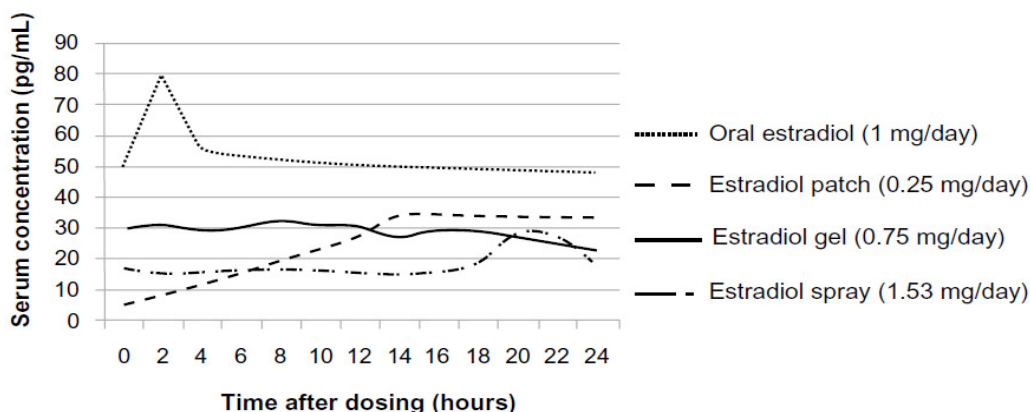
Tablica 1- Najčešći estrogeni u HNL i razine E2 i E1 – prilagođeno prema Selby et al. [7]

VRSTA ESTROGENA	ESTRADIOL	ESTRON	Omjer E2/E1
CEE – 0.625 mg	40	153	0.26
Mikronizirani estradiol – 2mg	60	250	0.24
Trandermalni estradiol – 0.05 mg	72	51	1.4
Transdermalni estradiol – 0.1 mg	120	57	2.1

Gelovi, sprejevi, naljepci te vaginalne kreme sa estrogenom danas se koriste u HNL-u, iako razvoj tehnologije obećava i drugačije putove unosa, mikroiglama i termalnom ablacijom, koje omogućava-

vaju unos molekula veće težine od estradiola. Svi transdermalni pripravci pokazali su dobru bioraspoloživost prilikom primjene [8].

Graf 1- Prikazuje malu interindividualnu varijabilnost prosječne koncentracije estradiola kod različitih transdermalnih pripravaka [8].



Odmah treba napomenuti da estrogenske vaginalete dostupne na hrvatskom tržištu služe isključivo za liječenje vaginalne atrofije te nemaju sistemski učinak, a utjecaj na endometrij je zanemariv, te nije potreban dodatak progesterona. Ipak treba biti na oprezu i ultrazvučnim pregledima pratiti debljinu endometrija [6].

Prvi transdermalni naljepci imali su spremnik estradiola u alkoholnoj otopini u potpunosti prekrivenoj adhezivnom tvari koja je osiguravala stabilno otpuštanje hormona. Upravo taj alkohol i adhezivna tvar bili su uzrok neželjenih kožnih reakcija, crvenila, iritacije, pečenja i svrbeži.

Današnji naljepci uglavnom sadrže membrane bazirane na akrilu i adhezivne tvari koje ne prekrivaju cijelu membranu nego manji dio kože dovoljan za čvrsto prijanjanje zbog čega manje uzrokuju kožne iritacije. Na tržištu se nude transdermalni naljepci sa rasponom doze estradiola od 0.025-0.1 mg/dan, a neke sadrže i progestagen. Membranski naljepak lijepi se 1x tjedno, dok se onaj sa spremnikom lijepi 2x tjedno na prsa ili abdomen. Lokalne reakcije su rijetke oko 8%, a primjena 1x ili 2x tjedno poboljšava suradljivost pacijentica. Transparentni naljepci riješili su estetski problem žena koje je brinula vidljivost naljepka. Problem predstavlja rano odljepljivanje naljepka, posebno u vlažnoj i toploj klimi, tako da transdermalni naljepci nisu pogodni za žene koje žive u tropski predjelima. Pripravak emulzije sadrži nano dijelove 17β estradiola u dozi od 8.6 mg po vrećici, a nanosi se na bedro ili list potkoljenice svakodnevno. Terapeutske koncentracije dosežu se nakon drugog tjedna primjene bez većih fluktuacija. Pripravci gela sadrže 0.25-1 mg estradiola, a doziranje je moguće ovisno o broju potisaka gela. Prilikom aplikacije gela ili emulzije potrebno je sačekati da se osuši na koži prije oblačenja, a 1-2 sata nakon primjene treba izbjegavati kontakt eksponirane kože sa osobama kako bi se spriječio prijenos. Također koža mora ostati suha na

mjestu aplikacije kako bi se zadržala apsorpcija lijeka [8]. Najnoviji pripravak je transdermalni sprej - Lenzetto, koji se nanosi na nadlakticu. Jednim potiskom spreja unosi se 1.53 mg estradiola (ukupno 56 potisaka). Sprej se suši za 1-2 minute, a kontakt s drugim osobama moguć je već nakon 30 minuta. Kreme za sunčanje mogu ometati apsorpciju te je potreban razmak od barem 1 sat prije ili poslije primjene spreja [9]. Progestagenska komponenta ne ometa apsorpciju i bioraspoloživost estrogena.

1.1 Vazomotorni simptomi i HNL

Vazomotorni simptomi obično su prvi razlog zbog kojeg se žene u perimenopauzi javljaju liječniku jer bitno narušavaju njihovu kvalitetu života. Tegobe obično traju do 5 g iako u 25% slučajeva mogu i duže, a u 9% njih i nakon 70-te godine života [10]. Najučestalije su u žena crne rase, a najrjeđe u azijski žena što se objašnjava većom konzumacijom soje u Aziji, koja sadržava fitoestrogene, a koji bi mogli imitirati učinak endogenog estrogena. Povećana tjelesna masa, pretjerana konzumacija alkohola i pušenje dovode se u vezu s većom učestalošću VMS-a [11].

Do 80% žena u peri- i postmenopauzi suočavaju se sa vazomotornim tegobama u smislu valova vrućine i pojačanog noćnog znojenja, što dovodi do nesаницe i razdražljivosti [10]. Valovi vrućine iznenadni su i pretežno u gornjem dijelu tijela, traju 3-10 min, a učestalost u danu varira od žene do žene. Mogu biti isprovocirani stresnim situacijama, povišenom temperaturom okoline, konzumacijom alkohola ili pušenjem. Mehanizam nastanka VMS-a tumači se padom koncentracije estrogena koji dovodi do promjene u lučenju neurotransmitera, ponajprije serotonina i norepinefrina, koji upravljaju termoregulacijskim centrom u hipotalamusu. Tjelesna temperatura čovjeka održava se unutar raspona, a znojenje odnosno drhtanje predstavlja način na koji se organizam bori da ostane u ravnoteži. Neutralna zona 36-37 °C, predstavlja raspon unutar kojeg se temperatura održava bez znojenja i drhtanja, no padom estrogena sužava se raspon i temperaturna granica za znojenje je snižena. Zbog toga je ženama u peri- i ranoj postmenopauzi često vruće i znoje se, nakon čega obično slijedi zimica [2, 12]. Liječenje estrogenima do danas se pokazalo najučinkovitijim načinom liječenja VMS-a i niti jedan drugi način, medikamentni ili alternativni, nije dao bolje rezultate.

1.2 Genitourinarni sindrom, seksualna disfunkcija i HNL

Atrofija urogenitalnog epitela i vezivno-mišićne potpore dovodi do niza strukturnih i funkcijskih promjenama u svim slojevima urotakta i genitalnog sustava. Osim simptoma vulvovaginalne atrofije, estrogenski deficit može dovesti i do gubitka libida, pojačanog vaginalnog iscjedka uslijed infekcije, posljedično pečenje, žarenje i bolove u rodnici što značajno smanjuje kvalitetu života ne samo žene već i njenog partnera. Nekontrolirano otjecanje mokraće javlja se u gotovo 30% postmenopausalnih žena, a nerijetko žene dolaze liječniku zbog opetovanih uroinfekcija što u konačnici može rezultirati i epizodama akutnog pijelonefritisa [13].

Dokazano da estrogenski stimuliraju laktobacile u rodnici, uspostavljaju ravnotežu bakterijskog ekosustava rodnice, povišuju količinu elastina i kolagena oko uretre, smanjuju dizuriju i učestalost uroinfekcija i stresne inkontinencije urina. Simptomi urogenitalne atrofije uspješno se liječe lokalnom primjenom estrogena u obliku kreme, gela, prstena ili tablete. Takvi lokalno primijenjeni estrogenski minimalno dopijevaju u cirkulaciju i sigurniji su u odnosu na sistemske estrogene koji samostalno primijenjeni ponekad nemaju učinka na neugodne simptome u rodnici. Osim toga, u nekih žena su genitourinarni simptomi refrakterni na sustavnu terapiju, zato je moguća primjena oralnih i transdermalnih pripravaka estrogena sa lokalnim estrogenima no tada je potrebno dodati progestagene [14].

Cirkulirajući androgeni imaju važnu ulogu u očuvanju libida u žena kako u reproduktivnoj dobi tako i u postmenopausalnim ženama. Kako postoji manjak svih spolnih hormona u postmenopauzi, pa tako androgena, androstendiona i testosterona, libido u menopauzi znatno se smanjuje. 80% žena u postmenopauzi ima manjak androgena. Osim što to dovodi do gubitka seksualne želje, pridonosi i osjećaju umora, pada koncentracije, smanjenja mišićne mase. Oralno primijenjeni estrogenski povećavaju SHBG. Budući da SHBG veže testosteron, njegovo povećanje dovodi do većeg smanjenja cirkulirajućeg testosterona [6]. Dok CEE povećavaju razinu SHBG za 100%, mikronizirani estradiol ju povećava za 45%, a transdermalni estradiol za 12% [15]. Iz toga možemo zaključiti da žene koje uzimaju oralne estrogene mogu imati znatno narušen libido. Transdermalni estrogenski imaju minimalan učinak na povećanje SHBG-a te su preporučivi u ženama sa simptomima manjka androgena.

1.3 Kardiovaskularne bolesti, venska tromboembolija i HNL

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti muškaraca i žena nakon 50-te godine života. Estrogen dovodi do dilatacije koronarnih arterija te usporava inicijaciju i progresiju ateroskleroze. Ulaskom u menopauzu u žena se progresivno povećava incidencija KVB u odnosu na muškarce [6]. Danas se zna kako postoji "vremenski prozor" koji je definiran sa dobi 50-59 godina, tj. u vremenu unutar 10 godina od menopauze, u kojem je primjena estrogena, sa ili bez progestagena, kardioprotektivna te smanjuje incidenciju koronarnih srčanih bolesti, infarkta miokarda i CVI-a. Do WHI studije, u analiziranim istraživanjima dokazano je da HNL povisuje vrijednosti HDL-a i snižava vrijednosti LDL-a, čime je objašnjeno smanjene KVB hormonskom terapijom [16]. WHI studija provedena u SAD-u 1998.-2002.g unijela je veliku pomutnju što se tiče sigurnosti primjene HNL-a. Potrebno je istaknuti kako je WHI studija bila fokusirana na žene u kasnijoj postmenopauzi, te je čak 70% ispitanica bilo između 60 i 79 godina starosti. Ispitanice su dobivale 0.625mg CEE i 2.5mg mikroniziranog progesterona, a kontrolna skupina placebo. Zbog navedenog rezultati su bili poražavajući. Iako su u obje skupine bile dotad zdrave žene s relativno niskom incidencijom KVB, rizik za pojavu koronarne bolesti bio je za čak 29% veći nego u kontrolnoj skupini, za CVI 41% veći, a za DVT 2x veći rizik nego u kontrolnoj skupini. Rizik za KVB se povećao unatoč tome što je nakon godinu dana kombiniranog HNL-a razina HDL-a porasla za 7.3%, a razina LDL-a smanjila za 12.7%. Razina triglicerida je porasla za 6.9% [17]. Ovakav ishod može se objasniti vremenskom hipotezom. Kada se analiziraju rezultati WHI studije po dobnim skupinama dobije se da je rizik za kardiovaskularne incidente smanjen u skupini žena 50-59 godina (HR=0.93) i one koje su počele sa terapijom unutar 10 godina od menopauze (HR=0.76). Prikazom rezultata kroz apsolutni rizik, to je 2 slučaja manje na 10 000 žena u dobi 50-59 godina za kombinirano HNL i 6 slučajeva manje na 10 000 žena u prvih 10 godina postmenopauze. Samo su starije žene od 70 godina i one duže od 20 godina u postmenopauzi bile pod povećanim kardiovaskularim rizikom (HR =1.26 i 1.28). Bolji zaštitni učinak postignut je primjenom samo estrogena (CEE) u odnosu na kombinirano HNL (CEE i MPA) [18]. Heart and Oestrogen/Progestagen Replacement Study (HERS) i Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) studija uključile su u svoje istraživanje žene starije od 60 godina sa dokazanom koronarnom srčanom bolesti koje su također primale 0.625mg CEE, a od progestagena 2.5mg MPA. U HERS studiji bila je podjednaka ukupna smrtnost od infarkta miokarda (i to najveća u 1. godini korištenja, manje u 4. i 5. godini) i to unatoč smanjenju LDL-a za 11% i povećanju HDL-a za 10% u liječenoj skupini. Statistički značajna razlika nađena je u VTE i kolelitijazi čija je incidencija bila veća u korisnica HNL-a. U ERA studiji nisu nađene angiografske razlike u liječenoj i kontrolnoj skupini. Trebalo bi uzeti u obzir i životne navike korisnica, prije svega puše-

nje, jer ono može poništiti korisne učinke HNL-a na prevenciju KVB [19, 20]. Nakon rezultata tih dviju studija dovedeno je u pitanje i uloga HNL-a u sekundarnoj prevenciji KVB. Ipak 2001.g Američko kardiološko društvo izdaje smjernice kako se HNL ne može koristiti za sekundarnu prevenciju KVB, a u slučaju da žena doživi akutnu koronarnu bolest ili VTE odmah treba prekinuti sa HNL-om i započeti tromboembolijsku profilaksu. Novije istraživanje koje je trajalo 5 godina i ciljano je postavljeno da ispita vremensku hipotezu, The Early versus Late Interventional Trial with Estradiol (ELITE), podijelilo je ispitanice u dvije skupine ovisno o vremenu od menopauze (<6 g i >10 g) koje su randomizirane tako da je jedna dobivala 17β estradiol i vaginalno mikronizirani progesteron, druga placebo. Mjereći debljinu intime medije karotidnih krvnih žila koji se pokazao kao odličan biljeg za predikciju ateroskleroze, dokazano je kako je primjena estrogena usporila progresiju CIMT-a u odnosu na placebo, ali samo kod žena koje su započele sa HNL-om unutar 6 godina od menopauze [21]. Žene koje su starije od 60 godina imaju već izražene aterosklerotske promjene na endotelu krvnih žila, a estrogen u takvog žilja može aktivirati enzime iz porodice matriks metaloproteinaza (MMP), stimulirati trombogenezu i potaknuti rupturu aterosklerotičnog plaka. Utjecaj estrogena na MMP i trombogenezu ovisan je o dozi i prema tome egzogeni estrogen bio bi štetan samo u visokim dozama. Time je opravdano korištenje niskih i ultra niskih doza estrogena kao kod transdermalnih pripravaka [22].

Kad se osvrnemo na tromboembolijske incidente, WHI studija dokazala je 2x veći rizik za VTE u žena na oralnom HNL-u nego u kontrolnoj skupini, odnosno 18 dodatnih slučajeva na 10 000 žena za kombinirano HNL, ili 7 dodatnih slučajeva na 10 000 žena za ENL. Za žene 50-59 godina apsolutni rizik bio je manji: 11 dodatnih slučajeva na 10 000 žena za kombinirano HNL, ili 4 dodatna slučaja na 10 000 žena za ENL, što spada u kategoriju niskog rizika. Ne treba ni zanemariti činjenicu da je za pretile žene (BMI >30) rizik za VTE bio 3x veći [18].

Glede moždanog udara, WHI studija je pokazala povećan rizik za ishemični, ali ne i hemoragični moždani udar u korisnica HNL-a. Ponovno, kad su se rezultati analizirali po dobnim skupinama, žene 50-59 godina nisu imale značajno povećan rizik za CVI (RR =1.13). Ipak primjenom isključivo estrogena za žene iste dobne skupine rizik za CVI je gotovo udvostručen [18]. Nurse's Health Study (NHS) je donijela iste rezultate, za kombinirano HNL: RR=1.34 i nije statistički značajan, dok je za korisnice 0.625mg CEE rizik za CVI bio značajno veći (RR=1.58). Niske doze estrogena (0.3 mg CEE) nisu povisile rizik za CVI iako je broj žena na takvoj dozi bio premalen za analizu [23].

Nakon objave rezultata WHI studije, dovedeno je u pitanje sigurnost primjene progestagena u HNL. Naime postavila se sumnja da progestageni poništavaju zaštitni učinak estrogena na kardiovaskularni sustav i lipidni sastav, te potenciraju pojavu VTE. Zato treba birati progestagene što sličnije prirodnom progesteronu kao što su didrogesteron, mikronizirani progesteron ili pak drospirenon kod kojeg je zabilježeno da snižava sistolički i dijastolički krvni tlak i pogodan je za žene sa hipertenzijom [24].

1.4 Metabolički sindrom i HNL

Pretilost je značajan zdravstveni problem u zapadnom svijetu. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2014.g, 20% stanovništva je pretilo. Hrvatska se ubraja u "debele nacije". Na ljestvici debelih država u Europi Hrvatska je na 5. mjestu. Ukupno 20% žena u Hrvatskoj je pretilo neovisno o dobi. Kako učestalost pretilosti raste sa starenjem, u dobi 45-54 godina, dakle u periranoj postmenopauzi, prevalencija debljine u hrvatskih žena je 32% [25]. Žene u postmenopauzi zbog manjka estrogena imaju smanjen bazalni metabolizam, što dovodi do povećanja tjelesne mase ako nema prilagodba u prehrani. Mišićna masa se s godinama gubi što se događa i zbog smanjenja razine androgena. Količina visceralnog masnog tkiva se povećava, što se očituje povećanjem omjera struka i bokova. Gubitkom estrogena preraspodjela masnog tkiva okreće se u korist visceralnom (abdominalnom) masnom tkivu u odnosu na potkožno. Što je debljina izraženija, mjerena bilo obujmom struka ili putem BMI, to je viši stupanj inzulinske rezistencije [26]. Metabolički sindrom je skup metaboličkih poremećaja koji uključuju pretilost, inzulinsku rezistenciju, arterijsku hipertenziju i poremećaj lipida. Masno tkivo nije inertni organ koji služi samo za pohranu energije, već izlučuje razne tvari poput adiponektina, leptina i rezistina, a uz grelin koji izlučuje želudac, sudjeluju u nastanku inzulinske rezistencije. Leptin daje hipotalamusu informaciju o količini masnog tkiva u tijelu, te održava ravnotežu u potrošnji i pohrani energije. U osoba s normalnom tjelesnom težinom ta se homeostaza energije održava na razini oko 20% masti u tjelesnoj težini, ali u debelih osoba ta ravnoteža je pomaknuta na više od 30 %. Razlog tog pomaka krije se u razvitku leptinske rezistencije: dolazi do smanjene osjetljivosti leptinske povratne sprege i neuspjeha povrata na prethodnu težinu uz porast leptina. Debeli ljudi imaju dovoljno, čak i povećanu razinu leptina, ali njihov hipotalamus ne uspijeva povezati taj podatak o dovoljnoj količini energetske zaliha. U istraživanjima adiponektin je prepoznat u prvom redu kao protein koji povećava inzulinsku osjetljivost. Jedinstvenost adiponektina je njegova obrnuta korelacija s indeksom tjelesne mase pa razina adiponektina u serumu pada za više od 50% u debelih ljudi. Razina adiponektina povećava se gubitkom težine i povezana je sa raspodjelom masnog tkiva pa je značajno niža u osoba s više visceralnog nego pot-

kožnog masnog tkiva. Adiponektin je koristan biljeg već i ranih aterosklerotskih promjena. U tom kontekstu je prepoznata važna veza niže razine adiponektina i kardiovaskularnih bolesti. U bolesnika s ishemičkom bolešću srca pronađene su niže razine adiponektina [27].

Debljina se već dulje vrijeme smatra kroničnom upalnom bolesti. Ako usporedimo rizik pretilih žena za neke bolesti on je veći od žena normalne tjelesne težine, a čini se da debele žene u postmenopauzi, koristeći HNL, imaju niži rizik nastanka KVB, raka dojke, dijabetesa i VTE od očekivanog [17]. Bitno je napomenuti i utjecaj progestagena u kombiniranom HNL-u koji može poništiti blagodati estrogenske terapije. Derivati nortestosterona (NETA, LNG, MEGACE) imaju izraženiji androgeni učinak od derivata progesterona, te jače utječu na metabolizam lipida i glukoze te pojačavaju utjecaj estrogena na stimulaciju lučenja CRP-a, pa se ne preporučuju u žena sa šećernom bolesti i hiperlipidemijom [28].

1.5 Karcinom endometrija i HNL

U reproduktivnoj dobi estrogen ima proliferacijski učinak na endometrij. Padom razine estrogena taj učinak prestaje, da bi u postmenopauzi u potpunosti izostao. Primjenom HNL-a endometrij ponovno postaje podložan učinku estrogena što je povezano povišenom incidencijom hiperplazije endometrija u žena koje uzimaju HNL. Karcinom endometrija je četvrti od pet najčešćih sijela raka u žena iza raka dojke, debelog crijeva i raka želuca. Čini udio od 6 % među svim karcinomima u žena. Medijan dobi u kojoj se javlja je 63 godine, 5 % oboljelih žena mlađe su od 40 godina. Nakon menopauze javlja se u oko 80 % slučajeva, a prije menopauze javlja se u 20 do 25 % slučajeva [29]. RR za karcinom endometrija u korisnica ENL-a u standardnim dozama je 15x veći nego u nekorisnica, no za usporedbu, sama pretilost nosi 10x veći rizik, a PCOS 9.5x veći rizik [17]. Kada se počelo koristiti HNL, većina preparata je sadržavala samo estrogen. 70-tih godina prošlog stoljeća pokazalo se da liječenje samo estrogenima povećava rizik od karcinoma endometrija. Rizik za pojavu hiperplazije raste sa dozom i duljinom upotrebe estrogena [30]. U histerektomiranih žena nemamo taj problem, ali ukoliko žena ima uterus, uvijek moramo uključiti progestagene u liječenje kako bi oponirali proliferativnom učinku estrogena. No kada su se dodali progestageni u liječenje, WHI je 2002. g objavila rezultate o povišenom riziku za karcinom dojke u korisnica kombinirane terapije što je dovelo do dramatičnog pada u primjeni HNL-a [3]. Nažalost, progestageni imaju svoje nuspojave, a djelomično poništavaju blagotvoran učinak estrogena na smanjenje kardiovaskularnih bolesti, što ovisi i o vrsti primijenjenog progestagena. Studije su pokazale da NETA ima bolji afinitet vezanja za receptore na endometrij i miometriju od MPA, pa se preporučuje u žena s obilnim i produljenim krvarenjima. No, zaštitni učinak na endometrij dokazano imaju svi progestageni

[6]. U žena u peri menopauzi najbolje je započeti sa kombiniranom cikličkom terapijom koja imitira prirodni menstruacijski ciklus ili ukoliko pacijentica ima nuspojave progesterona, da se primijeni dugi protokol, tj. primjena progestagena svakih 3-6 mjeseci tijekom 12-14 dana. Žene koje koriste takav protokol treba pažljivo nadzirati i predlaže se jednom godišnje učiniti biopsiju (aspiracijska pipelle biopsija, uterobrush, histeroskopski) [6]. Ako se primijene niske doze estrogena, studije su pokazale kako sa sigurnošću možemo prorijediti davanje progestagena [31, 32]. Uz niskodozažnu primjenu estrogena, primjena MPA u dozi od 10 mg svakih 3-6 mjeseci kroz 14 dana nije pokazala povećanu incidenciju hiperplazije endometrija prilikom cikličke terapije [33, 34]. U studiji European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) i francuskoj kohortnoj studiji, Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N), bavili su se pitanjem može li mikronizirani progesteron pružiti dovoljnu zaštitu protiv karcinoma endometrija. Dokazali su da, iako ne utječe na tkivo dojke, prirodni progesteron ima slabu zaštitu na endometrij i povisuje se rizik za karcinom endometrija u korisnica kombinirane terapije. Pritom su korištene standardne doze estrogena, no ako primijenimo niske i ultra niske doze estrogena, možda i prirodni progesteron pruži dovoljnu zaštitu uz manje popratnih nuspojava progesterona [35, 36]. Levenorgestrel kao intrauterini uložak odličan je ako se želi izbjeći bilo kakav progestagenski utjecaj u HNL-u s obzirom da djeluje isključivo lokalno na endometrij [37].

1.6 Karcinom dojke i HNL

Rak dojke najčešći je rak u žena i čini 20% svih zloćudnih tumora, a incidencija prelazi 20% u razvijenim zapadnim zemljama. Etiologija raka dojke nije u potpunosti poznata. Jedan od glavnih čimbenika rizika je nasljednost, a dva gena odgovorna za nasljedni rak dojke nazvani su *Breast Cancer 1* i *Breast Cancer 2*. Tim ženama prijeti velika opasnost od karcinoma dojke, po nekim stručnjacima i do 80 %. Mutacije BRCA-1 ujedno povećavaju rizik od raka jajnika, dok BRCA 2 i karcinoma kolona, a u muškaraca prostate. Kod više od polovice genetski opterećenih žena bolest se pojavi do 50-te godine, a kod nekih čak u 30-tima. Gene može prenijeti bilo koji roditelj i vjerojatnost da ih djeca naslijede je 50:50. Rizik za karcinom dojke veći je u žena sa fibrocističnom bolesti dojke, a 4-5x veći je rizik za pojavu u drugoj dojci kod žena sa preboljelim rakom dojke. Nuliparitet, rana menarha i kasna menopauza, debljina, PCOS povećavaju rizik. Zapravo, sve što je povezano sa dužom izloženosti povećanoj koncentraciji estrogena čime se tumači mogući biološki mehanizam povezanosti HNL i raka dojke [38]. Suprotno HNL-u, u korisnica hormonske kontracepcije nije dokazan povećan rizik za rak dojke, dapače smanjen je rizik za fibrocističnu bolest dojke, a za nositeljice mutacija BRCA gena hormonska kontracepcija ima čak protektivni učinak. Limitirane opservacij-

ske studije nisu pokazale da HNL dodatno povećava rizik za rak dojke u žena s obiteljskom anamnezom raka dojke ili u žena u kojih je učinjena ooforektomija zbog BRCA 1 i 2 mutacija. Obzirom da nisu u potpunosti poznati mehanizmi djelovanja spolnih hormona na pojavnost karcinoma dojke, studije istražuju učinak raznih kombinacija estrogena i progestagena, njihovu dozu i režim primjene kako bi pronašli onaj oblik HNL koji bi bio najsigurniji za tkivo dojke.

Debljina je prisutna u 30-50% postmenopauzalnih žena. Za svakih 10 kg, rizik raste za 16%. Debljina, samostalno, povezana je sa većim rizikom za karcinom dojke (1.5-2x) nego primjena HNL-a [17]. Kuhl je sa suradnicima [39] dokazao kako HNL ne povećava rizik u debelih žena, dapače smanjuje isti rizik. WHI studija je ranije prekinuta zbog povećanog RR za karcinom dojke u korisnica kontinuiranog kombiniranog HNL-a koji je iznosio 1.24. Ako se uključio BMI u izračun tog rizika, u žena sa BMI < 25 kg/m² uz HNL on nije bio povećan (RR 1.09), dok su one sa većim BMI imale još manji rizik (RR 1.05). Isto su dokazale i EPIC i E3N studije nekoliko godina kasnije [40].

Do danas se istražuju čimbenici koji bi mogli biti promotori raka dojke. Dva su moguća mehanizma kojima se tumači povećani rizik za nastanak raka dojke i primjena estrogena: 1) stimulacija proliferacije putem estrogenskih receptora, i posljedično veća stopa mutacija 2) genotoksični metaboliti estradiola, estradiol adenin- gvanin produkti i stvaranje slobodnih radikala. Rizik raka dojke raste nakon menopauze, što je kontradiktorno činjenici da životna izloženost estrogenima povećava rizik raka dojke [41]. Tijekom liječenja HNL-om razina estrogena u žena u postmenopauzi je znatno viša od fizioloških vrijednosti nakon menopauze (>100 pmol/L). Prije objave WHI studije, Trudy Brush [42] je objavila metaanalizu 220 opservacijskih istraživanja, u kojoj RR za rak dojke uz HNL/ENL bio beznačajno povišen (RR 1.08). Od svih istraživanja u 90% RR je bio 1 ili niži. Ako se razmotri samo estrogenska ruka WHI studije, zanimljiv je zaključak da se primjenom samo ENL-a ne povećava rizik za karcinom dojke, naprotiv, nakon 7 godina korištenja rizik se smanjuje za 20% (RR 0.77) i rizik je bio umanjen u svim dobnim skupinama. Postintervencijski značajno se smanjio mortalitet od raka dojke, ne mijenja se mamografska gustoća dojke i nema utjecaja na interpretaciju mamograma [17]. Iste nalaze pokazala je i američka studija Nurses Health Study, u kojoj ni 15 godina nakon ENL-a nije porastao rizik za rak dojke. Velika case-control studija među francuskim postmenopauzalnim ženama, također nije dokazala povećan rizik za karcinom dojke u korisnica samo estrogenske terapije (RR 1.19) [43]. Nije dokazana razlika u incidenciji tumora prilikom korištenja CEE i estradiola, iako postoji mogućnost da je 1/3 žena promijenila oblik estrogena tijekom istraživanja što smanjuje pouzdanost rezultata [44].

Sve više važnosti se pridaje progestagenskoj komponenti HNL-a, koja se pokazala jednako, ako ne i važnijom od primjene estrogena u riziku za rak dojke. Studije na stanicama raka dojke pokazale su da proliferacijski učinak progesterona in vitro ovisi o tipu, dozi i vremenu izloženosti. Progestageni se mogu vezati ne samo na progesteronske receptore već i na glukokortikoidne i androgene receptore. Pa se danas ispituje i uloga androgenih receptora kao medijatora karcinogenog učinka progesterona. Progestageni mogu potaknuti up-regulaciju estrogenskih receptora na dojkama. Uostalom, progestageni u interakciji sa steroidnim receptorima djeluju i na faktore rasta, onkogene i enzime odgovorne za metabolizam estrogena [45]. U velikoj case-control studiji među 1555 postmenopausalnih žena u Francuskoj, primjena mikroniziranog progesterona nije imala nikakav utjecaj na tkivo dojke u usporedbi sa sintetskim progesteronima (progestageni), što je u skladu sa rezultatima E3N studije. A kad su usporedili progestagenske pripravke koji su sadržavali progesteronske derivate sa derivatima testosterona rizik je bio veći za testosteronske derivate (OD 1.57 vs 3.35). Kontinuirana terapija je nosila veći rizik od sekvencijske (OD 2.52 vs. 1.75), no kad se ispitivao režim primjene HNL-a i vrsta progestagena, broj ispitanica je bio premalen za donošenje konačnih zaključaka [43].

Opservacijska studija, Million Woman Study (WMS) [44], procjenjuje da je za svakih 10 preveniranih slučajeva karcinoma endometrija kroz 10 godina terapije, došlo do dodatnih 14 slučajeva karcinoma dojke dodatkom progesterona u HNL. Rizik za karcinom dojke je povećan u trenutnih korisnica kombiniranog HNL-a, ali ne i prethodnih, dok primjena samo estrogena ne povećava rizik za karcinom dojke, što je potvrdila i NHS studija. U velikoj danskoj kohortnoj studiji iz 2004.g rizik za samo estrogensku terapiju bilo je 1.95, za kombinirano kontinuiranu terapiju RR je bio 2.70, no bez statistički značajne vrijednosti. Statistički značajna razlika je zabilježena kod kontinuiranog kombiniranog režima terapije u odnosu na sekvencijsko (RR 4.14 vs 1.94). Nisu nađene razlike u riziku za karcinom dojke s obzirom na androgeni afintet primijenjenog progestagena. Iako su derivati testosterona pokazali veći rizik, on je statistički beznačajan u većini studija. Također, ne može se isključiti važnost primijenjene doze progestagena s obzirom da kombinirani pripravci imaju fiksne doze testosteron derivata, za razliku od progesteron sličnih progestagena primijenjenih ciklički ili sekvencijski [46].

Kolaborativna grupa za utjecaj hormonskih čimbenika na razvoj raka dojke iz 1997.g, do sada najopsežnija reanaliza 51 case-control i kohortnih studija, pokazala je da je rizik za rak dojke ovisan o trajanju primjene HNL-a [47]. U žena koje su koristile HNL > 5 godina RR je iznosio 1.35, koje su ga koristile > 15 godina RR je bio 1.58. Gledajući u apsolutnom riziku to je 2 dodatne pacijentice na 1000 žena do 5 godina uzimanja HNL-a, odnosno 6 dodatnih pacijentica kod desetogodišnje

primjene HNL-a i 12 dodatnih pacijentica kod petnaestogodišnje primjene HNL-a. Nakon 5 godina od prestanka uzimanja HNL-a, rizik se izjednačio sa ženama koje nikad nisu uzimale HNL.

U usporedbi sa samo estrogenskom terapijom, kombinirana terapija povećava gustoću dojke na mamografskim snimkama, što otežava ranu dijagnozu i čimbenik je rizika za karcinom dojke [47]. Obzirom da je potrebno najmanje 5 godina da karcinom dojke bude klinički vidljiv, pitanje je koliko HNL djeluje na preegzistentne subkliničke tumore dojke. Tumačenje je da HNL potiče početni rast prekanceroznih stanica koji se usporava ili regredira nakon prekida uzimanja HNL-a. Koliko su rezultati kolaborativne grupe primjenjivi na sve oblike HNL-a, teško je reći jer samo 5 % korisnica je bilo izloženo progesteronu. Važnost "timinga" u uvođenju HNL-a pokazala je i velika E3N studija. Naime, veća incidencija bila je u žena koje su počele sa HNL odmah nakon menopauze u odnosu na one koje su počele godinu dana nakon menopauze ili kasnije (OR = 2.96). Jednako ako je interval između nastupa menopauze i početka korištenja HNL-a manji od 5 godina značajno je manji rizik za rak dojke [40].

Uz HNL zabilježena je veća incidencija tumora dojke sa pozitivnim estrogenskim receptorima što je prognostički povoljniji čimbenik s obzirom na korist preživljenja kroz antiestrogeni učinak SERM-a. Egzogeni estrogen je tu vjerojatno promotor hormonski osjetljivog tumora dojke. Zapravo, visoke doze samih estrogena koriste se i danas u liječenju tumora dojke koji su razvili rezistenciju na antiestrogene, a 46% žena ima korist od takve terapije. Objašnjenje leži u apoptotičkom i inhibirajućem djelovanju estrogena na rak dojke sa pozitivnim estrogenskim receptorima [48].

Tradicionalno, HNL je bio kontradikoran u žena liječenih od raka dojke zbog straha od recidiva. No kako je sve veći broj mlađih bolesnica s rakom dojke nakon provedenog liječenja kemoterapijom preuranjeno ulazi u menopauzu s izraženim postmenopauzalim simptomima, sve je veća potreba za pomoći takvim pacijenticama. Nedavno objavljeni rezultati 11 studija su pokazali da primjena HNL-a, prosječno 30 mjeseci, daje RR recidiva 0.82. Brojne druge opservacijske studije nisu, dakle, zabilježile skraćivanje slobodnog intervala u žena korisnica HNL-a, pa i u onih koje su ER pozitivne. Čak istovremena primjena estrogena i tamoksifena nije antagonizirala antiproliferacijskom učinku tamoksifena na dojku, dapače, zajedno imaju sinergistički učinak, na kost, metabolizam lipida, endometriju i koagulacijske parametre [49]. Randomizirana istraživanja ne slažu se u potpunosti sa rezultatima opservacijskih studija. Dvije skandinavske studije [50, 51] provele su dva takva veća istraživanja. U HABITS istraživanju žene koje su preboljele rak dojke praćene su tijekom 5 godina HNL-a. U liječenoj skupini incidencija za ponovno otkriven rak dojke bila je 22.2% veća nego u kontrolnoj skupini, a povećana je i smrtnost. Stockholm Trial tijekom 10.8 godina praćenja

pacijentica nije zabilježio povećanu incidenciju raka dojke niti smrtnost između liječene i kontrolne skupine (HR 1.3). Jedino gdje je uočena značajna razlika bila je pojava raka u drugoj dojci, uočen u 14 ispitanica na HNL-u i u samo 4 ispitanice kontrolne skupine (HR 3.6). Velika raznolikost u rezultatima, vjerojatno se krije i u drugačijim tipovima progestagena koji su korišteni. (NETA u HABITS-u i MPA u Stockholm Trial), malom broju ispitanica sa recidivom, kao i činjenica da je u Stockholm Trial više ispitanica uzimalo tamoksifen.

Kad se odlučujemo na sistemsko HNL u žena koje su preboljele rak dojke, potrebno je odmjeriti koristi i rizike te u suradnji sa onkologom razmotriti kakav oblik HNL-a primijeniti u slučajevima gdje nehormonska terapija nije dala rezultate.

1.7 Osteoporoza i HNL

U Hrvatskoj se procjenjuje da oko 250 000 osoba boluje od osteoporoze. Gubitak koštane mase u žena nastupa ranije nego u muškaraca. One nakon menopauze ubrzano gube koštanu masu, a nakon 65 godine života taj se gubitak izjednačuje u žena i muškaraca. Kako bi se lakše napravio probir osoba pod povećanim rizikom za prijelom, najčešće se koristi FRAX upitnik Svjetske zdravstvene organizacije o procjeni rizika za prijelom. Preventivne mjere kod žena u postmenopauzi u vidu uzimanja suplemenata, vitamina D 800-1000 ij/dan i kalcija 1200 mg/dan, fizička aktivnost, nepušenje i smanjena konzumacija alkohola, uvelike mogu usporiti gubitak koštane mase [52]. Najčešće lokacije prijeloma kostiju u postmenopauzi su vrat femura, trupovi lumbalnih kralježaka i radijus. Dijagnoza osteoporoze je jako podcijenjena, a zna se da osteoporotični prijelomi nisu samo ekonomski trošak već i dugoročno budu uzrokom kronične boli, deformiteta, invaliditeta, depresije i povećanog mortaliteta.

Estrogeni imaju važnu ulogu u koštanoj pregradnji uz prevagu izgradnje kosti. Na osteoblaste estrogen djeluje izravno stimulirajući sintezu molekula koje promoviraju rast kosti i povećavajući gustoću receptora za vitamin D, čimbenik rasta i progesteron. Na osteoklaste djeluju posredno, smanjujući lučenje proresorptivnih citokina iz osteoblasta i tako smanjuju aktivnost lizosomalnih enzima i promiču apoptozu osteoklasta [6]. Ne treba ni zanemariti različitosti metabolizma estradiola po etničkim skupinama. Tako su Kim i sur. [53] dokazali kako Europljanke imaju više koncentracije biorasploživog estradiola nego Afro- i Latinoamerikanke, a varijabilnost u koncentracijama E2 najveća je u Europljanki. U nastavku, Huddleston i sur. [54] pronašli su veće koncentracije E2 u serumu primijenjenog transdermalnim putem u azijskih žena. Uzrok tome je vjerojatno u drugačijem metabolizmu i klirensu spolnih hormona po etničkim skupinama. Unatoč tome što je prevalen-

cija osteoporoze u žena u Aziji veća nego u Europi, broj prijeloma je manji u azijskih žena što možemo objasniti različitom mikroarhitekturom, debljinom i gustoćom korteksa kostiju. WHI istraživanje je u 5 godina pokazalo manju zastupljenost prijeloma u žena koje su uzimale HNL u odnosu na placebo (8.6% fraktura vs 11.1%). BMD se poslije 3 godine terapije povećao za 3.7% u liječenoj skupini, u odnosu na 0.14% u placebo skupini [55]. Važno je istaknuti da WHI studija nije razvrstala žene na one sa već dokazanom osteoporozom i na one sa osteopenijom. Ipak rezultati WHI studije su dokazali kako su standardne doze HNL-a učinkovite u smanjenju gubitka koštane mase, sa posljedično manjom incidencijom osteoporotičnih prijeloma, uključujući prijelom kuka i trupa kralješka. Niže doze estrogena, i one ultra niske, također su bile dovoljne za povećanje BMD-a. Čak i doza od 0.25 mg/dan 17 β estradiola je dovela do povećanja BMD-a kralježnice za 2.8% [55]. Rezidualni učinak HNL-a je kratak. Nakon prekida WHI studije, za 1-2 godine kumulativna incidencija prijeloma kuka u bivših korisnica ENL-a izjednačila se sa placebo skupinom [56].

Svi progestageni djeluju na kost - MPA se veže na receptore na osteoblastima, dok ostali progestageni ostvaruju svoj učinak na kost preko glukokortikoidnih i androgenih receptora, potencirajući učinak estrogena na prevenciju osteoporoze. Nekolicina studija uspoređivala je učinak dodanog progestagena u HNL-u. Dodatkom 2.5mg MPA zabilježen je veći porast BMD-a nego kad se CEE uzimao samostalno, ili NETA koji je dodan estradiolu u liječenju postmenopauzalnih vazomotornih tegoba. NETA ima samostalan učinak na kost pa time izravno potencira djelovanje estrogena [6]. Pojačavajući učinak progesterona u HNL-u imao je jednako pozitivan na BMD prilikom oralnog i transdermalnog puta primjene E2 [57, 58]. Potrebno je provesti veće studije na tu temu kako bi se saznalo više o učinku različitih progestagena na kost.

2. CILJEVI RADA

Kako postići konsenzus oko preporuka na ovu temu, aktualni je predmet rasprave savjetodavnih odbora kliničara i istraživača, stručnjaka na području zdravlja žena u menopauzi.

Cilj ovog istraživanja je usporediti učinak transdermalne i oralne primjene HNL-a s obzirom na rizik nastanka za duboku vensku trombozu (DVT), srčani i moždani infarkt, promjene u metabolizmu lipida i ugljikohidrata, gustoće kostiju te rizika za karcinom dojke i endometrija. Procijenit će se sličnosti i razlike oba puta primjene i identificirati ciljnu populaciju žena kojoj je transdermalna estrogenska terapija bolji izbor liječenja te izraditi prijedlog postupnika primjene transdermalne estrogenske terapije u postmenopauzalnih žena.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje se temelji na analizi i usporedbi randomiziranih kontroliranih kliničkih studija, opservacijskih studija, retrospektivnih studija i case-control studija o dobrobitima i rizicima primjene transdermalne hormonske nadomjesne terapije u usporedbi s oralnom primjenom. Uzet će se u obzir dosadašnje preporuke društava i ispitati njihovu vrijednost u odnosu na nova saznanja.

Korištena je PubMed i Cochrane online baza podataka članaka objavljenih od 1995.-2018.g.

Istraživanje je nakon toga nadopunjeno ručnim pregledom popisa literature odabranih radova. U istraživanje su uključene epidemiološke studije (randomizirane kliničke studije, opservacijske studije, retrospektivne i prospektivne studije, presječne i case-control studije) čiji su rezultati prikazani kao RR ili OR sa 95% intervalom pouzdanosti. Isključene su one studije u kojih nije navedena veličina i karakteristike promatranih skupina. Kriteriji za odabir studija bile su žene nakon prirodne ili kirurški izazvane menopauze. Uključene su zdrave i bolesne žene sa potvrđenim kardiovaskularnim bolestima, pretila žene i one sa metaboličkim sindromom. Uključene su studije koje istražuju oralni i transdermalni put primjene HNL-a putem gela, naljepka ili spreja. Uključene su studije koje su temeljene bilo na monoterapiji estrogenima, bilo na kombiniranom-cikličkom ili kombiniranom-kontinuiranom HNL-u. Prirodni, sintetski i konjugirani konjski estrogen, vrste su estrogena koje su primijenjene u promatranim studijama. Uključene su i one studije koje su koristile različite progestagene i prirodni progesteron uz osvrt na moguće dobrobiti i rizike pojedinih vrsta. Svako poglavlje usredotočeno je na pojedino stanje kojim su opterećene žene u postmenopauzi. U tablicama su prikazani rezultati odabranih studija koje uspoređuju učinkovitost i sigurnost transdermalnog i oralnog načina primjene HNL-a vezano uz pojedino stanje, dok su u tekstu prikazani rezultati studija koje se temelje samo na učinku transdermalnih pripravaka HNL-a.

4. REZULTATI

4.1. Transdermalni pripravci u odnosu na oralne u rješavanju VMS

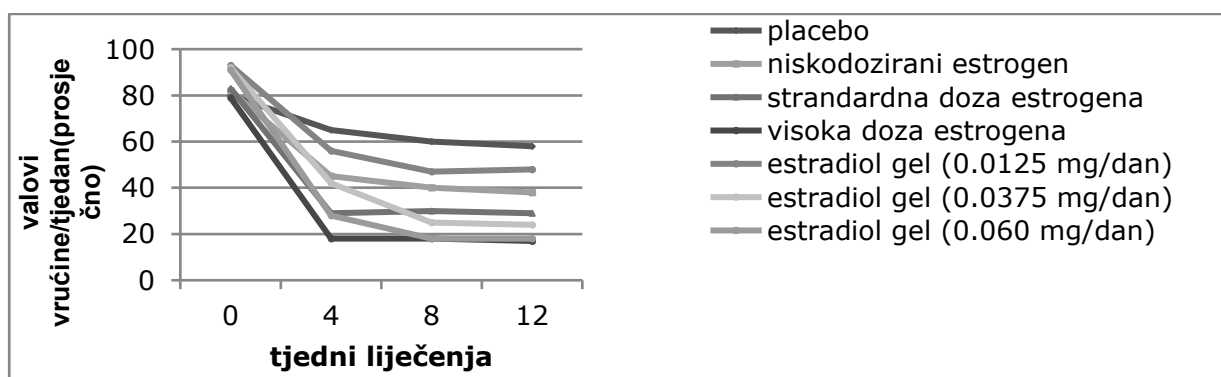
Pokazalo se da estrogene imaju jednak utjecaj na smanjenje VMS -a neovisno o vrsti (CEE, 17 β estradiol) i načinu primjene (oralno ili transdermalno) nakon šest mjeseci primjene. Dokazano je da primijenjena doza od 0.625 mg CEE, odnosno 0.05 mg estradiola brže postiže željeni učinak. Tako nakon tri mjeseca visokih doza estrogene vazomotorne tegobe su smanjene u 83% žena, za niske doze u 63% žena i za placebo 38% [8]. Veće doze estrogene donose i veću učestalost nuspojava u vidu vaginalnog krvarenja, napetosti dojki, glavobolje i dobitka na težini i najčešći su razlog odustajanja od HNL-a. Zato bi se prednost trebala dati nižim dozama estrogene koji jednako učinkovito rješavaju vazomotorne tegobe. Progesteron primjenjen sam također smanjuje VMS, ali nikad tako učinkovito kao estrogen. SSRI se uglavnom koriste ukoliko uz vazomotorne simptome žena ima simptome depresije koji se ne povlače unatoč hormonskoj terapiji [59].

Sustavnim pregledom Cochraneove baze podataka i analizom kontroliranih studija iz Medline baze podataka 1966.-2013. godine, niti jedna nije dokazala lošiju učinkovitost transdermalnih pripravaka u odnosu na oralne [8]. Prve studije koje su uspoređivale učinak transdermalnih naljepaka (0.02-01 mg/ dan) u odnosu na placebo ili transdermalnog naljepka u odnosu na oralni CEE (0.625 mg i 1.15 mg/dan), dokazale su značajno smanjenje simptoma već nakon dva tjedna primjene, a učinak se zadržao tijekom 12 tjedana praćenja. Transdermalno primijenjeni estrogene u dozi od 0.05 mg/dan transdermalnog estradiola čine se ekvivalentnim 0.625 mg/dan CEE. Mada se učinkovitost postiže ranije sa 0.625 mg CEE na dan, ali nakon 4 tjedana primjene odgovor je isti i sa estrogenskim naljepkom od 0.05 mg/dan, da bi se sa 12 tjedana postigao maksimalni učinak i zadržao kod oba puta primjene. Oko 8% bolesnica odustalo je od transdermalnog naljepka zbog kožnih reakcija, nešto više se odnosilo na naljepke sa spremnikom u odnosu na one sa membranom (50% vs 22 %). U 84% ispitanica VMS su nestali već kod doze od 0.025 mg estradiola na dan što nas upućuje na to kako i sa manjim dozama možemo pomoći bolesnicama u rješavanju VMS, a da ih poštedimo nuspojava liječenja estrogenima[8].

U tablici 2 prikazani su rezultati studija koje su usporedbom transdermalnih estrogenskih pripravaka i oralnog estrogene dokazale jednaku učinkovitost oba puta u rješavanju VMS-a. U nekim područjima t-E2 pokazao se sigurnijim i boljim odabirom za žene u postmenopauzi. [60-66]

Estradiol gel također se pokazao dobrim u rješavanju VMS-a u placebo- kontroliranim studijama i to u dozi od 0.75mg/dan koja nije dovedena u vezu sa neredovitim vaginalnim krvarenjima, ali zato doza od 1.5 mg/dan nije ništa više pomogla u rješavanju VMS, dapače, zabilježeno je više nuspojava [67]. Druga studija pokazala je kako se nakon 8 tjedana primjene 1.08 mg estradiol gela na dan i smanjenjem doze na polovične vrijednosti od početne, može zadržati učinak, a izbjeći nuspojave [68].

Graf 2 - Promjene u VMS sa niskom i ultra niskom dozom estradiol gela - prilagođeno prema Ettinger et al. [31]



Transdermalni sprej zauzima sve više mjesta u primjeni upravo zbog jednostavnog načina primjene, primjenjuje se na manjoj površini kože i brže se suši u odnosu na gel, manje su iritacije kože, kozmetički je prihvatljiviji od naljepka i nema straha od odljepljivanja i financijski je isplativ. Naljepak ima utoliko prednosti jer se nanosi 1-2x tjedno dok se gelovi, emulzije i sprejevi moraju aplicirati svakodnevno. U odnosu na oralni put primjene HNL, transdermalni naljepak je jednako uspješan u rješavanju VMS-a uz daleko manje koncentracije estrogena u cirkulaciji i time manje nuspojava i rizika po zdravlje [8].

Ako pak usporedimo gel (0.1 mg/dan) i naljepak (0.05 mg/dan) uspjeh liječenja je isti nakon 12 tjedana praćenja[69]. Gel se primjenjuje na veću površinu kože, najnoviji proizvod na tržištu je transdermalni sprej (Lenzetto 1.53 mg/dan) i primjenjuje se u 1-3 potiska svaka 3 dana, ovisno o željenoj dozi [9]. Istraživanja su pokazala da neovisno o broju potisaka, u sve tri je skupine došlo do značajne redukcije VMS nakon 2 tjedna, u usporedbi sa placebo skupinom. Primjena 3 ili 2 potiska ne čine značajnu razliku u redukciji simptoma, ali zato je učinak brži od jednog potiska, no nakon 4 tjedna primjene učinak se izjednačava, a nakon 12 tjedana isti su rezultati za sve tri skupine. Slično se kretala i koncentracije estradiola u krvi, da bi nakon 12 tjedana primjene u sve tri skupine postigla stabilnost te za 3 potiska nije prelazila koncentraciju estradiola od 35 pg/mol, za 2 potiska 25 pg/mol i jedan potisak 20 pg/mol. Preporuka je početi s najmanjom dozom, odnosno

jednim potiskom te ukoliko nakon 4 tjedna primjene pacijentica nije zadovoljna učinkom, doza se može povećati na 2-3 potiska dnevno. Kožnih reakcija bilo je vrlo malo, u 1.7% korisnica [70].

Tablica 2. Utjecaj na VMS - Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni i transdermalni put primjene HNL-a

	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
Studd JW et al. 1995. [61]	randomizirana klinička studija u 19 različitih centara u UK, Italiji, Australiji i Novom Zelandu, na 214 postmenopuzalnih žena dobi 40-65 g sa VMS simptomima, praćene 12 tjedana	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg, oba režima ciklički sa didrogesteronom 20mg kroz 12 dana 	u obje skupine došlo je do statistički značajnog smanjenja broja VMS u danu, transdermalni E2 sa 7.1 na 0.9 i oralni CEE sa 6.7 na 0.5, bez statistički značajne razlike između dvije skupine (P =0.36)
Hirvonen E et al, 1997. [62]	randomizirana klinička studija u Helsinkiju na 173 postmenopauzalnih žena dobi 40-71 g, praćene 2 godine	<ul style="list-style-type: none"> •gel E2 1g + MPA 20 mg kroz 14 dana svaka 3 mjeseca •gel E2 2g + MPA 10 mg kroz 14 d svakih 21 dan •oralni E2 valeriat 2g + MPA 10 mg kroz 14 d svakih 21 dan 	u sve tri skupine došlo je do statističkog smanjenja VMS nakon mjesec dana: sa E2 gelom 1mg valovi vrućine su se smanjili sa 89.2% na 6.5 %, noćno znojenje 83.3% na 19.6%, E2 gel 2 mg valovi vrućine su se smanjili sa 90.6% na 10.5%, noćno znojenje sa 93.8% na 26.3%. Sa oralnim E2 valovi vrućine su se smanjili sa 89.2% na 13.3%, noćno znojenje sa 91.2% na 20.0% bez statistički značajne razlike između navedenih skupina
Good WR et al, 1999. [63]	randomizirana klinička studija u SAD-u na 321 postmenopauzalnih žena prosječne dobi 50-51g, praćene 12 tjedana	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg vs transdermalni naljepak E2 0.05 mg/dan •oralni CEE 1.25 mg vs transdermalni naljepak E2 0.1mg/dan 	nakon 12 tjedna praćenja nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju VMS između promatranih skupina. Za skupinu s višim dozama estrogena smanjenje VMS bilo je do 91% nakon 12 tjedana, ali već u 3 tjednu primjene dosegao se navedeni učinak. CEE 0.625 mg postigao je brže smanjenje simptoma nego t-E2 0.05mg u 3., 4. i 8. tjednu, no do kraja 12. tjedna nije bilo statistički značajne razlike (91% vs 87%).

<p>Parsey K et al, 2000. [60]</p>	<p>randomizirana klinička studija u 19 različitih centara u SAD-u na 193 postmenopausalnih žena prosječne dobi 50.8 g liječene o-CEE i prosječne dobi 53.3 g za one liječene t-E2 (statistički značajno starije žene u transdermalnoj skupini), praćene 12 tjedana</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.3 mg •transdermalni naljepak E2 0.025 mg/dan 	<p>Nakon 4 tjedna praćenja u obje skupine smanjio se broj VMS za 42%. Na kraju studije broj VMS smanjio se za 69% za skupinu liječenu transdermalnim naljepkom i 68% za skupinu liječenu oralnim CEE, bez statistički značajne razlike između obje skupine.</p>
<p>Akhila V et al, 2008. [64]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 88 zdravih postmenopausalnih žena u Indiji, praćene 1 godinu</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.45 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg/dan (dodatno podjeljene na naljepak sa spremnikom i matriksom) •transdermalni gel E2 0.5 mg 	<p>Na kraju studije sa oralnim CEE smanjeni su VMS za 62 % (30% psihičke smetnje, 40% vaginalne smetnje, 40% urinarne smetnje), sa naljepkom za 100% (68% psihičke smetnje, 100% vaginalne smetnje, 100% iurinarne smetnje), sa gelom za 95% (65% psihičke smetenje, 100% vaginalne smetnje, 90% urinarne smetnje). Statistički značajno bolji rezultati za transdermalni put primjene estrogena (P=0.05).</p>
<p>Santoro N et al, Kronos Early Estrogen Prevention Study, 2017. [65]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 727 postmenopausalnih žena dobi 42-58 g, praćene 4 godine</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.45mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg/dan, u oba režima ciklički mikronizirani progesteron 200mg kroz 12 dana •placebo 	<p>Nakon 6 mjeseci došlo je do statistički značajnog smanjenja valova vrućine i noćnih znojenja u liječenim skupinama u usporedbi sa placebo, ali bez razlike između liječenih skupina. Valovi vrućine smanjeni sa 44% na 7.4 % za t-E2, za o- CEE na 4.2%. Noćna znojenja smanjena su sa 35% na 5.3% za t-E2, za o-CEE na 4.7%. O- CEE je bio bolji od placebo u smanjenju nesаницe nakon 36 mjeseci, dok je t-E2 taj učinak postigao tek nakon 48 mjeseci. Nije nađena razlika u smanjenju VMS između žena različite rase kao niti u onih različitog BMI.</p>

<p>Cintron D, 2018. [66]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 727 postmenopausalnih žena dobi 42-58 g, praćene 4 godine, istraživanje temeljeno na uzorku iz Kronos Early Estrogen Prevention studije. Ispitivao se učinak HNL-a na kvalitetu sna. Kvaliteta sna je podijeljena na nekoliko simptoma: duljina uspavljanja, ukupno vrijeme spavanja, isprekidanost sna, noćna znojenja, zadovoljstvo snom i umor tijekom dana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.45mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg/dan, u oba režima ciklički mikronizirani progesteron 200mg kroz 12 dana •placebo 	<p>Na kraju studije došlo je do poboljšanja kvalitete sna u sve tri skupine, no statistički značajno samo za skupine na HNL-u. Udio žena nezadovoljne kvalitetom sna smanjio se za transdermalnu skupinu sa 21% na 9%, za oralnu skupinu sa 28% na 16 % i za placebo sa 22% na 17%. Bez statistički značajne razlike između oba puta primjene HNL-a. Statistički značajno više žena na transdermalnom E2 ukazalo je na manju isprekidanost sna ($P = 0.029$) što je objašnjeno stabilnijim koncentracijama E2 koju postiže transdermalni pripravak kroz 24h nego je to slučaj za oralne pripravke. Nije bilo statistički značajne razlike između oba puta primjene HNL-a u smanjenju VMS.</p>
-------------------------------------	---	--	--

4.2 Transdermalni pripravci u odnosu na oralne u rješavanju genitourinarnih simptoma

Velik broj studija dokazao je učinkovitost lokalnih pripravaka estrogena u liječenju vaginalne suhoće, svrbeži i infekcija u postmenopauzalnih žena [71], no i transdermalni pripravci koji se propisuju u sklopu liječenja VMS-a, jednako uspješno rješavaju genitourinarne simptome. Bachman i sur. su na 121 ženi u postmenopauzi dokazali učinkovitost mikrodoza t-E2 u liječenju umjerenih do teških vulvovaginalnih simptoma što je potkrijepljeno promjenama u maturacijskom indeksu i pH rodnice [72]. U drugoj studiji svih 56 postmenopauzalnih žena koje su koristile estrogenski vaginalni prsten (2mg/3mjeseca) ili E2 naljepak (50ug/dan) riješile su se genitourinarnih tegoba [73].

Pomoćna studija Kronos Early Estrogen Prevention Study je jedina veća studija koja je dizajnirana da usporedi učinkovitost oralne i transdermalne primjene HNL-a u rješavanju seksualne disfunkcije u postmenopauzalnih žena [74]. U istraživanje je uključeno 670 žena u dobi 42-58 godina kod kojih je prošlo 36 mjeseci od menopauze. 209 pacijentica dobivalo je oralni CEE u dozi od 0.625 mg dnevno, 204 pacijentice dobivale su transdermalni estrogen u dozi od 50 ug dnevno. Na placebo je bilo 257 ispitanica. Upitnik o seksualnoj funkciji (FSFI) bio je glavno mjerilo učinka liječenja, a smanjena seksualna funkcija (LSF), opisana je kao rezultat manji od 26.55. Rezultati studije su pokazali da je t-E2 doveo do značajnog poboljšanja u seksualnoj funkciji po svim razmatranim simptomima u odnosu na placebo (prosječni učinak 2.6; 95% CI, 1.11-4.10, prilagođeno $P=0.002$). Oralnom primjenom CEE u usporedbi sa placeboom nije uočena značajna razlika u rezultatima upitnika FSFI (prosječni učinak 1.4; 95% CI, -0.1-2.8; prilagođeno $P=0.13$). Nije utvrđena razlika u rezultatima FSFI između ispitanica na transdermalnom i oralnom liječenju estrogenima kroz 48 mjeseci ($P=0.022$). Kada se rezultati analiziraju zasebno po simptomima, u ispitanica na terapiji t-E2 došlo je do značajnog poboljšanja vlažnosti rodnice i smanjenja dispareunije u odnosu na placebo. Ukupni udio žena sa smanjenom seksualnom funkcijom bio je manji u liječenih sa t-E2 nego u ispitanica na placebo dok u liječenih oralnim CEE taj udio nije značajno smanjen.

Long i sur. su u manjoj randomiziranoj komparativnoj studiji na 57 postmenopauzalnih histerektomiranih žena uspoređivali učinkovitost 0.625 mg o-CEE i 1g CEE vaginalne kreme [75]. Nakon 3 mjeseca terapije, u ispitanica na oralnoj terapiji izmjerena je viša razina estradiola u serumu nego u onih na transdermalnoj terapiji, značajno bolja prokrvljenost rodnice kao i smanjen indeks pulsatilitnosti arterija u obje skupine ispitanica. U ispitanica na lokalnoj terapiji, estrogenski su značajno poboljšali seksualnu funkciju u vidu manje suhoće rodnice i dispareunije dok to nije bio slučaj za ispitanice na oralnoj terapiji (79.2% i 75% vs. 80% i 70.6%, $P > 0.05$).

Cayan i sur. [76] su na 169 zdravih postmenopauzalnih žena ispitali seksualnu funkciju ovisno o tome uzimaju li oralni (22 ispitanice), vaginalni estradiol (24 ispitanice) ili tibolon (42 ispitanice), 58 ispitanica je služilo kao kontrolna skupina. Seksualna funkcija, odnosno skor, procijenjen je na temelju upitnika o seksualnoj želji, uzbuđenju, lubrikaciji, orgazmu, zadovoljstvu i dispareuniji. Nakon 6 mjeseci liječenja seksualna funkcija se poboljšala u pacijentica na hormonskoj terapiji sa 19.81 ± 7.15 na 22.9 ± 6.44 , a u kontrolnoj skupini se pogoršala 21.6 ± 8.69 na 17.6 ± 5.7 , sa značajnom razlikom između ove dvije skupine ($P=0.000$). Najveći ukupni skor postignut je sa oralnim estradiolom kao i u povećanom uzbuđenju ($P=0.000$). Najbolji skor u lubrikaciji postignut je sa vaginalnim estradiolom ($P=0.000$), a najveći skor za orgazme postignut je tibolonom ($P=0.000$). Zaključak studije je da je hormonska terapija dokazano uspješna u poboljšanju seksualne funkcije u žena s tim da se sa oralnom terapijom postižu nešto bolji rezultati u ukupnom zadovoljstvu seksualnim životom.

U tijeku je postupak za dobivanje odobrenja primjene lijeka u obliku mekane vaginalne gel-kapsule sa E2 u mikrodozama od 4, 10 i 25ug. Lijek je prošao kroz sve faze kliničkog ispitivanja te je dokazana njegova učinkovitost u rješavanju genitourinarnih tegoba bez porasta serumskih vrijednosti estadiola iznad razina za postmenopauzalnu dob što ga čini sigurnim za upotrebu [10].

4.3 Usporedba transdermalnih i oralnih pripravaka HNL-a na pojavnost KVB i VTE

Velik broj studija uspoređuje učinak transdermalnog i oralnog HNL-a na čimbenike zgrušavanja, upalne parametre, lipidni sastav, debljinu intime medije arterija, krvni tlak i brojne druge biljege uznapređovalosti ateroskleroze i rizika za kardiovaskularne incidente. Transdermalno apsorbiran estrogen izbjegava prvi prolazak kroz jetru, dok oralno unesen estrogen prolazi prvo kroz metabolizam jetre, inducirajući enzime na produkciju nekih proteina, ponajviše upalnih biljega, faktora koagulacije i fibrinolize te SHBG. U tablici 3 prikazani su rezultati nekoliko takvih studija [77-83].

Tablica 3 - Učinci oralnih i transdermalnih estrogena- prilagođeno prema [77-83]

	ORALNI ESTROGENI	TRANSDERMALNI ESTROGENI
CRP	↑	0
E- selektin	↑	0
Ukupni kolesterol	↓	↓
LDL	↓↓	0
HDL	↑↑	↑
Trigliceridi	0	↓
Fibrinoliza	↑	0
D- dimeri	↑	0
Fibrinogen	↓	↓
Faktor VII aktivnost	0	↓
Von Willebrand faktor	↑	0 ili ↓
Antitrombin III	↓	0
SHBG	↑	0
IL-6	↑	0
Prolaktin	↑	↓

Yasui i sur. u kliničkoj studiji dokazali su značajan porast MCP-1 u oralnoj primjeni estrogena, za 1.7%, a transdermalna primjena estrogen dovela je do značajnog sniženja MCP-1, za 12.7% [83]. To je protein koji se stvara u glatkim mišićima koronarnih krvnih žila i dokazano je povezano sa debljinom intime medije i težinom ateroskleroze koronarnih krvnih žila. Istraživanje objavljeno 2017.g, u sklopu KEEPS studije, proučavalo je utjecaj niske doze oralnog CEE 0.045 mg i transdermalnog estradiola 0.05 mg, na debljinu intime koronarnih krvnih žila i depozite kalcija u zdravih žena u ranoj postmenopauzi [84]. Niti u jednom putu primjene nije nađen znatan utjecaj na progresiju ateroskleroze, ali niti na sniženje arterijskog tlaka, mada su neke studije, usporedbom oralnog i transdermalnog HNL, dokazale u korist transdermalnog puta na smanjenje aktivnosti simpatičkog živčanog sustava [85], aktivnosti ACE, smanjenje koncentracije angiotenzina i posljedično smanjene dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka [86-88]. Sve navedene studije provedene su na normotenzivnim pacijenticama, ali dokazano je da već i malo smanjenje u krvnom tlaku, posebice dijastoličkom, pridonosi smanjenju rizika za 5-10% za ishemičnu bolest srca [89].

Mali broj studija je proveden tako da prikaže incidenciju ishemične bolesti srca u postmenopauzalnih žena s obzirom na oralni ili transdermalni put HNL-a koji primjenjuju te na taj način izravno usporede sigurnost transdermalnog HNL u odnosu na oralni. U tablici 4 je izloženo nekoliko takvih studija [90-95]. Nedostatak većine studija je malen broj ispitanica koje su bile na transdermalnom HNL-u te je dobiven širok raspon pouzdanosti koji je se poklapa sa intervalom oralne terapije, što znači da nema razlike u oba puta primjene HNL-a u riziku za kardiovaskularne incidente.

Kada se razmotre studije koje uspoređuju utjecaj oba puta primjene HNL i rizika za plućnu emboliju i duboku vensku trombozu, transdermalno HNL pokazalo se sigurnijim odabirom liječenja, posebice u žena pod povećanim rizikom za VTE (tablica 5) [96-102]. Kao i za KVB, studije koje su provedene na manjem broju ispitanica na transdermalnom HNL-u, dobile su rezultate sa širokim intervalom pouzdanosti što ih čini nepouzdanima za konačne zaključke.

Metaanaliza iz 2008.g uključila je 8 opservacijskih i 9 randomiziranih kontroliranih studija u primjeni HNL i došla do rezultata da u usporedbi sa ženama koje nisu uzimale terapiju, u korisnica oralnih estrogena OR za VTE bio je 2.5 (95% CI 1.9-3.4) dok je u žena koje su primjenjivale transdermalni estrogen OR bio 1.2 (0.9-1.7) [103].

Posebno je izdvojena Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) francuska multicentrična studija provedena 1999.-2004. godine. Studija je usporedila 271 postmenopauzalnih žena sa 610 žena u kontroli, prosječna dob ispitanica bila je 61,6 godina. Studija je analizirala rizik za VTE u oralnom i transdermalnom putu primjene HNL-a te kako prisutnost dviju najčešćih mutacija, faktora V Leiden i protrombina G20210A, utječe na rizik za VTE. Rezultati su prikazani u tablici 6 [104].

Tablica 4- Usporedba rizika za KVB - Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni i transdermalni put primjene HNL-a

AUTOR	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
<p>Varas-Lorenzo C et al 2000. [90]</p>	<p>case-control studija na populaciji UK žena dobi 50-74 g, 1013 žena koje su preboljele infarkt miokarda (13% na HNL-u) i 5000 žena kontrolne skupine (17% na HNL-u)</p>	<p>skupina žena na HNL-u • 79% ispitanica-oralni estrogeni • 21 % ispitanica-transdermalni E2 skupina žena bez HNL-a (nikada nisu uzimale HNL ili > 6 mjeseci prošlo od uzimanja HNL-a)</p>	<p>OR za korisnice HNL-a u usporedbi sa ženama bez terapije iznosi 0.72. Ovaj zaštitni učinak je bio značajno mjerljiv u korisnica HNL-a duže od 1 godine na terapiji. Zaštitni učinak je bio izraženiji za fatalne koronarne incidente u odnosu na nefatalne (OR 0.38 vs 0.68). Puno bolji zaštitni učinak HNL-a postiže se samim estrogenima, dok se smanjuje sa kombiniranim HNL-om (OR 0.59 vs 0.79) . Ako se usporede korisnice oralne i transdermalne terapije, tada OR za srednje doze estrogena iznosi 0.63 (95% CI 0.46-0.86) i 0.62 (95% CI 0.37-1.06). Nije bilo statistički značajne razlike između oba puta primjene estrogena, iako je procjena OR osnovana na malom broju ispitanica koje su koristile transdermalnu terapiju, zbog čega je širok interval pouzdanosti. Niske doze estrogena (oralni CEE <0.625 mg, transdermalni E2 0.025 mg) nisu pokazale zaštitni učinak za infarkt miokarda 0.96 (95% CI 0.55 to 1.65), ali nisu ni povisile rizik. Zaštitni učinak HNL-a se izgubio nakon 2-3 godine od prestanka liječenja. Zaključak studije je da srednje doze estrogena, primijenjene bilo oralnim bilo transdermalnim putem, imaju zaštitni učinak na kardiovaskularne bolesti u žena.</p>
<p>Chilvers ECD et al, 2003. [91]</p>	<p>case-control studija u UK na 559 žena sa nefatalnim ishodom infarkta miokarda (34% na HNL-u) u usporedbi sa 1118 žena kontrolne skupine (39% na HNL-u) te 198 žena sa fatalnim ishodom infarkta miokarda u usporedbi sa 393 žena kontrolne skupine, žene su dobi 35-65 g praćene 60 mjeseci</p>	<p>skupina žena na HNL-u • oralni • naljepak (9 žena) • implantat (5 žena) skupina žena bez HNL-a</p>	<p>OR za korisnice HNL-a u usporedbi sa ženama koje nikad nisu uzimale HNL je 0.41 (95% CI, 0.27-0.61). Rizik za infarkt miokarda se smanjivao sa dužom primjenom HNL-a (P<0.001). OR za nefatalni ishod infarkta miokarda u skupini žena na HNL-u u odnosu na žene koje nikad nisu bile na HNL-u je 0.68 (0.49-0.95) za oralni put primjene i 1.70 (0.58-4.98) za transdermalni put primjene. Ako se razmotri rizik za fatalni ishod infarkta miokarda u korisnica HNL-a i žena bez HNL-a, za oralni put primjene OR je 0.40 (0.26-0.63), za transdermalni 1.31 (0.47-3.68). Procjena OR osnovana na malom broju ispitanica koje su koristile transdermalnu terapiju, zbog čega je rizik za infarkt miokarda bio veći sa širokim intervalom pouzdanosti.</p>

<p>Hippisley-Cox J et al, 2003. [92]</p>	<p>case-control studija na 417 žena sa dg KVB (angina pectoris, infarkt miokarda, revaskularizacija koronarnih krvnih žila) ili prvi put propisani nitrati (14.4% na HNL-u), 2435 žena kontrolne skupine bez KVB na početku studije (12.6% na HNL-a), podaci iz baze podataka obiteljskih liječnika 01/1995.-12/1999.g</p>	<p>skupina žena na neoponirajućem HNL-u unazad 5 godina skupina žena na oponirajućem HNL -u unazad 5 godina skupina žena bez HNL-a unazad 5 godina</p>	<p>Zaključak studije je da HNL nema učinka u primarnoj prevenciji KVB u žena (OR 1.32, 95% CI: 0.93-1.87), dapače OR ukazuje na veći rizik za KV incidente u korisnica HNL-a. Također nije zabilježen zaštitni učinak HNL-a niti kad se uzme u obzir oponirajuće ili neoponirajuće HNL, doza, duljina ili put primjene HNL-a. Za oralno HNL-e OR je 1.27 (0.88-1.84, 50 slučajaja) za transdermalno HNL-e je 1.61 (0.76-3.39, 10 slučajaja). Raspon za transdermalni put HNL-a je velik zbog malog broja ispitanica na ovom obliku liječenja.</p>
<p>de Vries CS et al, 2006. [93]</p>	<p>case-control studija na populaciji UK žena u peri- i postmenopauzi dobi 40-74 g, 4537 žena sa preboljelim infarktom miokarda i 27 220 žena u kontrolnoj skupini</p>	<p>skupina žena na HNL-u • oralni estrogeni • transdermalni E2 skupina žena koje nikad nisu uzimale HNL</p>	<p>Usporedbom korisnica HNL-a i onih koje nikad nisu bile na HNL-u OR (adj) iznosi 0.58 (95% CI 0.45-0.75). Z korisnice oralnog HNL-a OR iznosi 0.77 (0.66-0.90), a za korisnice transdermalnog HNL-a OR je 0.66 (0.49-0.88), bez statistički značajne razlike između oba puta primjene estrogena (P<0.44). Žene koje su uzimale samo estrogenu terapiju u usporedbi sa onima koje su bile na kombiniranom HNL-u, nisu imale smanjen rizik za infarkt miokarda. Zaključak studije je da kombinirano HNL smanjuje rizik za infarkt miokarda bez razlike između oba puta primjene estrogena (P=0.25)</p>

<p>Corrao G et al, 2007. [94]</p>	<p>kohortna studija na 78 875 talijanskih žena dobi 45-75 g koje su barem jednom primile HNL 1998.-2000.g, praćene do kraja 2013.g</p>	<p>skupina žena na HNL-u > 3 godine</p> <ul style="list-style-type: none"> • oralni estrogene • transdermalni E2 <p>skupina žena na HNL -u < 6 mjeseci</p>	<p>Na kraju studije 828 žena je barem jednom hospitalizirano zbog ishemične bolesti srca. Žene koje bile na HNL-u kraće od 6 mjeseci u usporedbi sa onima koje su uzimale HNL dulje od 3 godine RR za hospitalizaciju je iznosio 0.65 (95% CI: 0.45- 0.92), ako dodatno usporedimo put primjene RR za transdermalno HNL je 0.53 (0.34-0.82), a za oralno HNL 1.15 (0.47-2.79). Na dulje vrijeme korištenja RR za oralno HNL iznosi 1.80 (0.66-4.88), za transdermalno RR 0.59 (0.33-1.05). Kada se uzmu oba puta primjene HNL-a u izračunu rizika za KVB na dulje vrijeme korištenja, RR je 0.94 (0.52-1.71) te nije dokazan učinak. Zaključak studije je da je rizik za KVB tijekom dulje primjene HNL-a ovisan o putu primjene, te prema ovoj studiji, transdermalni put primjene ima zaštitni učinak. S ekonomskog gledišta primjena HNL-a kroz dulje razdoblje nije pokazalo pozitivne rezultate u smanjenje troškova radi hospitalizacije i liječenja zbog KVB.</p>
<p>Lokkegaard E et al, 2008. [95]</p>	<p>kohortna studija na 698 098 zdravih danskih žena u postmenopauzi dobi 51-69 g, praćene 1995.-2001.g</p>	<p>skupina žena na HNL-u</p> <ul style="list-style-type: none"> • oralni estrogene • transdermalni E2 • samo estrogene • kombinirano 	<p>Na kraju studije 4947 žena je preboljelo infarkt miokarda. U odnosu na žene koje nikad nisu uzimale HNL, korisnice HNL-a imale su jednak rizik za infarkt miokarda, RR 1.03 (0.95% CI: 0.95-1-11). Kontinuirana terapija nosi veći rizik za razliku od cikličkog režima (RR 1.35 vs 0.92). Neoponirajući estrogen ne nosi veći rizik za infarkt miokarda koji je u usporedbi sa cikličkim kombiniranim režimom bez statističkog značenja. Korisnice neoponirajućeg oralnog E2 imale su veći rizik za infarkt miokarda u odnosu na korisnice transdermalnog E2 - 0.98 (0.67-1-12; 264 slučajeva) vs 0.62 (0.42-0.93; 24 slučajeva). Kada se usporede oba puta primjene estrogena postoji statistički značajna razlika u korist transdermalnog puta (P=0.04). U skupini kombiniranog HNL-a, između oralne i transdermalne terapije RR je iznosio 1.08 (0.98-1.19: 523 slučajeva) vs 0.95 (0.63-1-43; 23 slučajeva), bez statistički značajne razlike između oba puta primjene (P=0.33). Vaginalni estrogene smanjili su rizik za infarkt miokarda na gotovo polovicu - RR 0.56 (0.44-0.71).</p>

Tablica 5- Utjecaj na VTE - Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni i transdermalni put primjene HNL-a

AUTOR	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
<p>Daly E et al, 1996. [96]</p>	<p>case-control studija u UK na 103 žene sa preboljenom DVT (42.7% na HNL-u) i 178 žena kontrolne skupine (24.7% na HNL-u)</p>	<p>ispitanice sa VTE •oralna (37) •transdermalna (5) •implantat (1) •tibolon (1) kontrolna skupina •oralna (32) •transdermalna (8) •implantat (1) •tibolon (3)</p>	<p>OR za VTE za korisnice HNL-a u usporedbi sa ženama bez HNL-a iznosi 3.5 (95% CI 1.8–7.0; p<0.001). Najveći rizik nađen je u ispitanica koje su kratko bile na HNL-u, dok u bivših korisnica nije nađen povišen rizik. OR za ispitanice na oralnom HNL-u u odnosu na one bez HNL-a je 4.6 (2.1-10.1), a za ispitanice na transdermalnom HNL-u 2.0 (0.5-7.6). Nije nađena značajna razlika za rizik VTE između korisnica oralnog i transdermalnog puta liječenja, niti između visoko i niskodozažnih preparata, niti između neoponirajućih estrogen i kombiniranih estrogensko-progesteronskih pripravaka. Iako nije nađena razlika u riziku za VTE između puta primjene HNL-a zbog širokog raspona OR uslijed pre malog broja ispitanica na transdermalnoj terapiji, ne može se sa sigurnošću tvrditi da je transdermalni put primjene bolji odabir za pacijentice pod povećanim rizikom za VTE.</p>
<p>Perez Gutthann S et al, 1997. [97]</p>	<p>case-control studija na populaciji 347 253 britanskih žena dobi 50.79 g, podaci izvađeni iz baze podataka obiteljskih liječnika, u ispitivanoj skupini 292 žena je preboljelo DVT ili PE, pridruženo im je 10 000 ispitanica kontrolne skupine</p>	<p>ispitanice sa VTE •oralna (20) •transdermalna (7) •bez HNL-a kontrolna skupina •oralna (659) •transdermalna (232) •bez HNL-a</p>	<p>OR za ispitanice na HNL-u u odnosu na one bez terapije iznosio je 2.1 (95% CI: 1.4-3.2). Povećan rizik ograničen je za prvu godinu HNL-a. Nakon 1g liječenja taj rizik je bio izjednačen sa kontrolnom skupinom (OR 1.1; 0.6-2.1). Za žene na oralnoj i transdermalnoj terapiji taj rizik je bio jednak (OR 2.1; 1.3-3-6 vs OR 2.1; 0.9-4.6). Također nije nađena razlika u dozi estogena kao niti režimu primjene HNL-a. U svakom slučaju potrebne su studije sa većim brojem ispitanica na transdermalnoj terapiji da bi se mogli donijeti konačni zaključci o sigurnosti primjene transdermalnih pripravaka za žene sa povećanim rizikom za VTE.</p>

<p>Scarabin PY et al, 2003. [98]</p>	<p>multicentrična case-control studija na francuskim postmenopauzalnim ženama, u razdoblju 1999.-2002. g zabilježeno je 155 slučajeva VTE (92 PE i 63 DVT), pridodano im je 381 žena kontrolne skupine</p>	<p>ispitanice sa VTE •oralna (32) •transdermalna (30)•bez HNL-a</p> <p>kontrolna skupina •oralna (27) •transdermalna (93) •bez HNL-a</p>	<p>RR za VTE kod korisnica oralnog HNL-a RR je bio povećan za 3.5 (95% CI 1.8-6.8) dok je za transdermalno HNL-e RR bio gotovo jednak kao i u žena bez HNL-a (RR 0.9; 0.5-1.6). Usporedbom oralnog i transdermalnog puta primjene HNL-a, transdermalni se pokazao značajno sigurnijim odabirom od oralnog (RR 4.0, 95% CI 1.9-8.3).</p>
<p>Canonico M et al, 2007. [99]</p>	<p>multicentrična case-control studija na francuskim postmenopauzalnim ženama dobi 45-70g, 271 žena sa preboljenom idiopatskom VTE i 610 žena kontrolne skupine</p>	<p>ispitanice sa VTE •oralna (57) •transdermalna (67)</p> <p>kontrolna skupina •oralna (46) •transdermalna (180)</p>	<p>OR za žene na oralnom i transdermalnom HNL-u u odnosu na žene bez HNL-a iznosi 4.2 (95% CI, 1.5 -11.6) i 0.9 (95% CI, 0.4- 2.1). Mikronizirani progesteron i pregnani nisu povezani sa povećanim rizikom za VTE, dok su norpregnani pokazali 4x veći trombogeni učinak. Zaključak studije je da oralni estrogene nose povećani rizik za VTE za razliku od transdermalnih pripravaka. Kombinacija transdermalnih estrogena i mikroniziranog progesterona čine se najsigurnijim izborom, no potrebno je više studija koje bi usporedile učinak transdermalnih estrogena na DVT u kombinaciji sa različitim progestagenima.</p>
<p>Canonico M et al, 2010. [100]</p>	<p>prospektivna kohortna studija na 80 308 postmenopauzalnih žena (podaci prikupljeni iz E3N studije) praćene prosječno 10.1g, među kojima je 549 doživjelo idiopatsku DVT</p>	<p>ispitanice na HNL-u •oralna (81) •transdermalna (174)</p> <p>ispitanice bez HNL-a i bivše korisnice (247)</p>	<p>Ako se usporede korisnice HNL-a i žene koje nisu bile na hormonskoj terapiji HR je 1.1 (95% CI: 0.8-1.5). Time nije dokazan povećan rizik za VTE za žene na HNL-u. Isključivo oralno HNL-e dokazalo je povišen rizik za VTE u usporedbi sa transdermalnom terapijom (HR 1.7; 95% CI: 1.1-2.8 vs HR 1.1; 95% CI: 0.8-1.8; P=0.01 %). Ispitanice na norpregnanu imale su povišen rizik za VTE dok ostali progesteronski pripravci nisu pokazali taj učinak. Zaključak studije je da bi transdermalni estrogen primijenjen samostalno ili u kombinaciji sa progesteronom mogao nositi manji rizik za VTE.</p>

<p>Renoux S et al, 2010. [101]</p>	<p>case-control studija na populaciji 955 582 britanskih žena u postmenopauzi dobi 50-79 g, od koji je 23 505 žena preboljelo VTE i 231 562 žena kontrolne skupine</p>	<p>ispitanice sa VTE •oralna (2006) •transdermalna (365) kontrolna skupina •oralna (14 447) •transdermalna (3764)</p>	<p>RR za VTE kod ispitanica na transdermalnom E2 nije bilo povećan (RR 1.01; 95% CI, 0.89–1.16), niti u slučaju kada je kombiniran sa progestagenom (RR 0.96; 95% CI, 0.77–1.20). Rizik za VTE je bio povećan kod ispitanica na oralnom HNL-u (RR 1.49; 95% CI, 1.37–1.63) i kombiniranom režimu (RR 1.54; 95% CI, 1.44–1.65) te je rizik bio veći sa većim dozama estrogena. Niske ni visoke doze t-E2 nisu povećale rizik za VTE (RR 0.99; 95% CI, 0.87–1.12 i RR 1.04; 95% CI, 0.80–1.36). Izrazito povećan rizik zamijećen je prilikom prve godine primjene oralnog HNL-a da bi se rizik izjednačio sa nekorisnicama HNL-a 4 mjeseca nakon prekida terapije.</p>
<p>Sweetland S et al, 2012. [102]</p>	<p>prospektivna studija na populaciji 1 058 259 britanskih žena u postmenopauzi dobi 50-64 g, praćenih prosječno 3.1g, od kojih je 2200 preboljelo VTE</p>	<p>ispitanice na HNL-u •oralna (194) i oralna kombinirana (542)• transdermalna (66) ispitanice bez HNL-a i bivše korisnice HNL-a (1291)</p>	<p>Primjena HNL je dokazala povećan rizik za VTE u odnosu na žene bez HNL-a kao i bivše korisnice HNL-a (RR 1.59, 95% CI, 1.45-1.75). Ispitanice koje su uzimale samo oralno ENL-e imale su povećan rizik za VTE (RR 1.42. 95% CI, 1.22-1.66, P < 0.0001), a taj rizik je bio 2x veći dodatkom progestagena u kombiniranom režimu (RR 2.07; 95% CI,1.86-2.32, P < 0.0001). Ispitanice na transdermalnom estrogenu imale su smanjen rizik za VTE (RR 0.82; 95% CI, 0.64-1.06, P = 0.1). Među korisnicama transdermalne terapije, veći broj žena je imao DVT nogu u odnosu na PE (38 vs 28, P=0.4), veći broj je doživjelo VTE nakon više od 2 godine terapije (62 vs 2, P=0.4). 4 slučaja više je zabilježeno u žena starijih od 50 godina (P=0.8). Također veći broj žena na transdermalnoj terapiji je doživio VTE ako su bile kraće od 5 godina u postmenopauzi (57 vs 6, P=0.5).</p>

Tablica 6– ESTHER studija – prilagođeni OR prema dobi, kliničkom centru i BMI za VTE – prilagođeno prema [104]

	Bez liječenja	Estrogen oralno	Estrogen transdermalno
Bez mutacije	1	4.1 (2.4-7.1)	1.2 (0.8-1.8)
Jedna od mutacija *	4.1 (2.3-7.4)	25.5 (6.9-95)	4.4 (2.0-9.9)
Faktor V Leyden mutacija	3.2 (2.0-5.0)	6.3 (1.4-27.6)**	1.8 (0.5-6.3) **
Protrombin mutacija	4.8 (2.6-10.3)	/	1.5 (0.1-2.2)***

* usporedbi s ženama bez mutacije i bez liječenja

** u usporedbi sa ženama koje imaju faktor V mutaciju i nisu koristile HNL

*** u usporedbi sa ženama koje imaju protrombin mutaciju i nisu koristile HNL

Zaključak studije je da je rizik za VTE 4x veći u žena koje uzimaju oralnu terapiju za razliku od onih koje je ne uzimaju, a transdermalna terapija nije imala značajan utjecaj na rizik. U nositeljica barem jedne od protrombotičkih mutacija na terapiji oralnim estrogenima rizik za VTE bio je čak 25x veći u odnosu na kontrolnu skupinu. Transdermalni put primjene u tih žena nije imao utjecaja na povećanje rizika u odnosu na žene sa jednom mutacijom, a bez terapije. Razlika u rizicima za VTE prilikom oralne i transdermalne primjene estrogena leži u činjenici da prolaskom kroz jetru oralno unesen estradiol potiče proizvodnju čimbenika koagulacije i ostalih prokoagulantnih molekula, istovremeno inhibirajući fibrinolizu. Oralno HNL povezano je s povećanim plazmatskim koncentracijama čimbenika IX i aktiviranog proteina C, CRP-a i sniženim vrijednostima t-PAI, što nije slučaj kod transdermalne terapije [105]. Taj učinak je izraženiji ako se radi o kombinaciji estrogena i progestagena [102]. Između ostalog studija je potvrdila sigurnost primjene transdermalnih pripravaka gdje je RR za VTE iznosio 0.82, odnosno rizika nije bilo u odnosu na oralni estrogena gdje je RR iznosio 1.42, a za kombiniranu oralnu terapiju RR je bio najveći 2.07. MPA je pokazao kako ima jači trombogeni učinak u odnosu na NETA ili norgestrel (RR 2.67 vs RR 1.91), te se primjenom tih progestagena može izbjeći jedna plućna embolija na 700 žena u odnosu na one koje uzimaju MPA [102].

Što se tiče cerebrovaskularnih incidenata (TIA, hemoragični i ishemični moždani infarkt), samo dvije opservacijske studije bavile su se usporedbom oba puta primjene HNL-a i ishoda korisnica

hormonske terapije. Arana i sur. su na 920 žena postmenopauzalne dobi 50-69 g koje su doživjele neki od cerebrovaskularnih incidenata, usporedile rizik za oralnu i transdermalnu terapiju u odnosu na žene bez HNL-a. Za oralno kombinirano HNL rizik za TIA je bio povišen, OR 1.47 (95% CI 1.09-1.97) dok je za transdermalno rizik bio smanjen, OR 0.86 (95% CI, 0.43-1.73). Rizik za moždani infarkt bio je jednak za oba puta primjene HNL-a [106]. Druga kohortna studija koju su povelili Corrao i sur. na talijanskim postmenopauzalnim ženama dobi 45-78 g, među kojima je 298 žena hospitalizirano zbog moždanog infarkta, dokazala je zaštitni učinak HNL-a sa duljinom liječenja. U usporedbi sa pacijenticama koje su bile ≤ 6 mjeseci na HNL-u sa onima na oralnom HNL-u kroz 2 i 3 godine i > 3 godine imale su smanjen rizik, 0.73 (95% CI 0.18-2.93) i 0.54 (95% CI 0.08-3.86). Za transdermalno HNL taj rizik je bio još manji, RR 0.50 (95% CI 0.29-0.87) i 0.39 (95% CI, 0.18-0.82) [107].

4.4. Usporedba učinka oralnih i transdermalnih pripravaka HNL-a na promjene u lipidnom sastavu

Brojne studije su rađene na temu usporedbe oba pripravka na utjecaj lipida u postmenopauzalnih žena. Izdvojeno je nekoliko randomiziranih i jedna kohortna studija gdje one novijeg datuma ne ističu samo razlike u koncentracijama lipidnih podskupina već i razlike u njihovom sastavu. Rezultati studija prikazani su u tablici 7 [108-119]. Oba pripravka djeluju podjednako na vrijednosti LDL-a, snižavajući njegovu koncentraciju. Mada rezultati nekih istraživanja nisu dokazali signifikantan pad LDL-a pa ni triglicerida primjenom transdermalnog estrogena [114, 119]. Oralno uneseni estrogeni povišuju koncentraciju HDL i triglicerida, dok transdermalna primjena estrogena nema značajnog utjecaja na razine HDL-a, a u većini studija značajno snižava razinu triglicerida. Zašto su, unatoč tome, transdermalni pripravci pokazali kardioprotektivnu prednost pred oralnim pripravcima, može se objasniti različitim sastavom LDL i HDL čestica. Kako oralni pripravci povišuju razinu triglicerida, tako su i LDL i HDL čestice bogatije trigliceridima te stoga imaju veći aterogeni potencijal, lakše penetriraju u stjenku krvne žile, sklonije su oksidativnim promjenama, interakciji sa makrofazima stvarajući pjenušave stanice koje su promotori ateroskleroze. Prema tome, nije bitna samo kvantiteta već i kvaliteta lipidnih čestica što su dokazali češki i japanski istraživači u svojim studijama [114, 118].

Tablica 7- Utjecaj na lipidni sastav- Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni transdermalni put primjene HNL-a

AUTOR	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
Stefanutti C et al, 1992. [108]	randomizirana prospektivna studija na 27 talijanskih zdravih postmenopauzalnih žena prosječne životne dobi 47 g, praćene 18 mjeseci	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / MPA 10 mg 12 d •transdermalni naljepak E2 0.05 mg / MPA 10 mg 12 d 	Nakon 18 mjeseci došlo je do smanjenja ukupnog kolesterola za 1% i 0.5%, kod oralne i transdermalne terapije, iako su promjene bez statističkog značenja. Vrijednosti LDL kolesterola su se smanjile za 12.3% tijekom oralne terapije (P<0.01) i za 5.6% tijekom transdermalne terapije (n.s). Vrijednosti HDL kolesterola značajno su se smanjile za oba puta primjene HNL-a, nakon oralne terapije za 15.2% (P<0.05) i transdermalne za 13.7% (P<0.05). Vrijednosti triglicerida su se smanjile u transdermalnoj skupini ispitanica za 8.2%, ali nije statistički značajno, dok su se vrijednosti povisile u oralnoj skupini za 25% (P<0.001), što je i statistički značajna razlika kad se usporede ove dvije skupine (P<0.001). Omjer LDL-a i HDL-a, kao pokazatelj kardiovaskularnog rizika, smanjio se za oralnu i transdermalnu skupinu (sa 2.3 na 1.7, P<0.001 i 2.3 na 1.9, P<0.05).
Adami S et al, 1993. [109]	randomizirana klinička studija na 81 zdravih talijanskih postmenopauzalnih žena, prosječne životne dobi 50(±4) g, praćene 1 godinu	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / MPA 10mg 12 d •transdermalni naljepak E2 0.05 mg /MPA 10 mg 12 d •kontrolna skupina bez hormona 	Razina lipida je mjerena 19. dan ciklusa uzimanja estrogena u kombinaciji sa MPA. Nakon 12 mjeseci praćenja, promjena u kontrolnog skupini nije bilo. Nakon oralne i transdermalne terapije došlo je do smanjenja vrijednosti ukupnog kolesterola (-6.5%, P <0.01 i -9.9%, P <0.01). Smanjile su se vrijednosti LDL kolesterola (-18%, P <0.01 i -12.2%, P <0.01). Vrijednosti HDL-a su se povisile u oralnoj skupini (8%, P<0.05) i smanjile u transdermalnoj skupini (-8.4%, P<0.05). Vrijednosti triglicerida porasle su u oralnoj skupini (8.8%, n.s) i smanjile se u transdermalnoj (-10.9%, P<0.05). Zaključak studije je da transdermalni put HNL-a dovodi do promjena u lipidnom sastavu koje su sličnije premenopauzalnom dobu žene, dok je učinak oralnog puta na vrijednosti HDL-a isključivo farmakološki.

<p>Whitcroft SI et al, 1994. [110]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 61 zdravih postmenopausalnih žena iz Londona, prosječne životne dobi 52 g, praćene 3 godine</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / dinorgestrol 0.15 mg 12 d •transdermalni naljepak E2 0.05 mg /NETA 0.25 mg 14 d • kontrolna skupina bez hormona 	<p>Ukupni kolesterol mjereno tijekom kombinirane faze oralnog i transdermalnog HNL-a doveo je do sniženja vrijednosti za 12.1% (P<0.001) i 8.4% (P<0.001), kao i razine LDL-a: 14.2% (P<0.001) i 6.6% (P<0.01). Između oralne i transdermalne terapije postoji statistički značajna razlika u sniženju LDL u korist oralne terapije (-14.2%, P<0.001 i -6.6%, P<0.001). Promjene su nastupile već nakon 3 mjeseca i zadržale se tijekom 3 godine lijećenja. Razina HDL-a se smanjila u oralnoj skupini (-7.8%, P<0.05) i transdermalnoj (-10.7%, P<0.001), ali i u nelijećenoj skupini (-7%, P<0.05). Razina triglicerida se smanjila nakon oralne primjene HNL-a za 2.5% (P<0.05) i transdermalne primjene za 16.4% (P<0.01). Ova promjena nastupila je tek nakon 6 mjeseci lijećenja, ali do kraja studije zadržala samo u skupini na transdermalnoj terapiji. Oralni put primjene HNL-a je povisilo razinu triglicerida i do 30% u fazi primjene samog estrogena.</p>
<p>Spencer C et al, 1999. [111]</p>	<p>komparativna randomizirana klinička studija na 58 zdravih postmenopausalnih žena iz Londona 45-65 g, praćene 48 tjedana</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 2mg/1mg / NETA 1 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg /NETA 1 mg 	<p>Oralni E2 doveo je do malih promjena u ukupnom kolesterolu tijekom faze terapije sa samim estrogenom, tijekom kombinirane faze sniženje je bilo statistički značajno i iznosio je 5%, sve zbog sniženja LDL-a za 7% u kombiniranoj fazi s oralnim E2 (P<0.01). Transdermalni E2 uzrokovao je sniženje ukupnog kolesterola za 4% u kombiniranoj fazi što statistički nije bilo značajno. Razina HDL-a je porasla u fazi samo oralne primjene E2 za 3% čiji je učinak poništen tijekom kombinirane faze lijećenja. Razina HDL-a se smanjila za 6% tijekom transdermalne terapije, i tijekom faze primjene samog E2 i tijekom kombinirane faze (P<0.05). Oralna terapija je povisila razine triglicerida za 9.4% tijekom samo estrogenske faze (P<0.05) Tijekom transdermalne terapije zabilježen je pad triglicerida za 19% (P<0.05).</p>
<p>Erneus M et al, 2001. [112]</p>	<p>komparativna randomizirana studija na 159 zdravih postmenopausalnih žena iz Istanbula, prosječne životne dobi 56 g, praćene 2 godine</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / MPA 2.5 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg / MPA 2.5 mg 	<p>Pad u ukupnom kolesterolu iznosio je za prvu, odnosno drugu godinu, praćenja za oralnu skupinu 2.9% i 14.7% te za transdermalnu 5.6% i 5.7%. Porast HDL-a nakon godinu dana, odnosno dvije godine, zabilježen je u obje promatrane skupine, u oralnoj za 10.2% i 31.4%, u transdermalnoj za 13.5% i 33.6%. Pad razine LDL-a nakon prve i druge godine iznosio je 6.2% i 18% te 7.9% i 15.9% za oralnu i transdermalnu skupinu ispitanica. U dobivenim rezultatima nije bilo statistički značajne razlike između oralnog i transdermalnog HNL. Statistički značajna razlika postoji u vrijednostima triglicerida u promatranim skupinama (P<0.0001). Razina triglicerida porasla je u oralnoj skupini za 18.6% nakon 2 godine i smanjila se u transdermalnoj skupini za 33.7%.</p>

<p>Araujo DA et al, 2002. [113]</p>	<p>randomizirana presječna studija na 21 postmenopausalnih brazilskih žena sa DM tip II, praćene 6 mjeseci</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / mikronizirani progesteron 300mg 12 d •transdermalni naljepak E2 0.05 mg /mikronizirani progesteron 300mg 12 d 	<p>Na kraju studije u skupini na oralnoj terapiji značajno su se povisile vrijednosti HDL-a kao i triglicerida (9% i 20.7%, P=0.04). Vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-a nisu se promijenile. Transdermalni E2 nije doveo do statistički značajnih promjena u lipidnom sastavu.</p>
<p>Wakatsuki A et al, 2002. [114]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 61 zdravih postmenopausalnih žena iz Londona, prosječne životne dobi 52 g, praćene 3 godine</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg (16) •transdermalni naljepak E2 0.05 mg (16) •kontrolna skupina bez hormona (12) 	<p>Ukupna konc. kolesterola se smanjila se u obje liječene skupine, ali značajno samo u oralnoj skupini ispitanica (P<0.01). Konc. triglicerida značajno su se smanjile tijekom liječenja t-E2 (P<0.05), a značajno povisile sa oralnom terapijom (P<0.05). Konc. HDL-a su se značajno povisile s oralnom terapijom (P<0.05), bez promjena sa transdermalnom terapijom. Konc. LDL-a su se smanjile sa o-CEE (P<0.01), ali smanjio se i njihov promjer što ih je učinilo podložnijim oksidaciji. Transdermalna terapija nije dovela do promjena u konc. LDL-a, ali je povećala njihov promjer i učinila ih manje podložnim oksidaciji. Zaključak studije je da je primjena transdermalnog estrogena, ali ne i oralnog, popraćena sa stvaranjem većih LDL čestica koje su otpornije na oksidaciju čime je čuvan antioksidativni učinak estrogena.</p>
<p>Nanda S et al, 2003. [115]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 90 histerektomiranih i adnektomiranih indijskih žena, prosječne životne dobi 46 g. Većina ispitanica imale su neki oblik dislipidemije (87% snižene vrijednosti HDL-a). Praćene 6 mjeseci.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg •kontrolna skupina bez hormona 	<p>U obje skupine ispitanica došlo je do značajnog smanjenja vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-a, no to smanjenje je brže postignuto oralnim nego transdermalnim putem. Ukupni kolesterol se smanjio za 7% nakon 3 mjeseca oralne terapije, a samo 2% nakon transdermalne terapije. Nakon 6 mjeseci oralni E2 smanjio je ukupni kolesterol za 8%, transdermalni za 9% (P<0.01). Vrijednosti LDL-a smanjile su se nakon 6 mjeseci za 22% i 16% za oralnu i transdermalnu terapiju. Oba puta primjene HNL-a uzrokovala su povišenje vrijednosti HDL-a za 37% i 45% te 7% i 30% za oralni i transdermalni put, nakon 3 i 6 mjeseci praćenja (P<0.01). Sniženje ukupnog kolesterola i LDL-a, kao i porast HDL nakon 6 mjeseci nisu pokazali statistički značajnu razliku između liječenih skupina. Vrijednost triglicerida se značajno smanjila sa transdermalnom terapijom (-6%, P<0.01) dok je porasla sa oralnom terapijom (8%, P<0.01).</p>

<p>Sanada M et al, 2004. [116]</p>	<p>randomizirana studija na 61 zdravih japanskih postmenopausalnih žena dobi 50-79 g, praćene 15 mjeseci. Prvih 12 mjeseci sve ispitanice su na oralnoj terapiji, potom je 36 žena nasumce odabrano i terapija zamijenjena transdermalnom, te se nastavilo sa praćenjem slijedeća 3 mjeseca</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / MPA 2.5 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg / MPA 2.5 mg 	<p>Nakon 12 mjeseci samo oralnog HNL-a u svih ispitanica je došlo do porasta triglicerida za 78% ($P>0.01$), nakon uvođenja transdermalnog HNL-a u ispitanica je došlo do sniženja triglicerida za 51% u odnosu na vrijednost nakon 12 mjeseci isključivo oralne terapije ($P<0.01$). Razina LDL-a se smanjila nakon 12 mjeseci oralnog HNL-a (19%, $P<0.01$), a sa transdermalnom terapijom povisila za 4.8% iako statistički beznačajno u odnosu na vrijednosti 12 mjeseci nakon oralne terapije. Razina HDL-a se smanjila sa oralnom terapijom za 2.6%, a sa transdermalnom dodatno za 3.9%, bez statistički značajne razlike za obje skupine u odnosu na vrijednosti s početka studije. Omjer LDL i Apo B se smanjio tijekom oralne terapije (-12.8%, $P<0.05$), ali nakon što se HNL nastavio transdermalnim putem, omjer je značajno porastao ($P<0.05$).</p>
<p>Shakir YA et al. 2004. [117]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 2723 švedskih žena koje ispunjavaju jedan od kriterija za metabolički sindrom. Isključene su ispitanice sa poremećenim OGTT testom. Ispitanice su dobi 51-61 g praćene 5 godina</p>	<ul style="list-style-type: none"> •transdermalni naljepak E2 0.05 mg/ sekvencijski NETA 0.25 mg 15-28.d •oralni E2 2mg/1mg / kontinuirano NETA 1 mg •oralni E2 0.05 mg / sekvencijski NETA 1 mg 23.-28.d 	<p>Vrijednosti ukupnog kolesterola bile su povišene u transdermalnoj skupini u usporedbi s oba režima oralne skupine (5.9 vs 5.68, $P<0.05$). Vrijednosti su bile povišene i kad se uspoređi sekvencijska oralna terapija i transdermalna sa kontinuiranom oralnom terapijom (5.86 vs 5.67, $P=0.05$) i kad se uspoređi sekvencijska oralna sa kontinuiranom oralnom terapijom (5.76 vs 5.67, $P<0.05$). Usporedbom sa oralnim kontinuiranim režimom, vrijednosti HDL-a su bile više u cikličkom oralnom režimu (1.79 vs 1.57, $P=0.001$) i transdermalnom putu primjene HNL-a (1.67 vs 1.57, $P<0.05$) i oba sekvencijska režima kad se uspoređe sa kontinuiranim oralnim (1.70 vs 1.57, $P<0.001$). Između sekvencijske oralne i transdermalne terapije razlika u vrijednosti HDL-a je statistički beznačajna (1.79 vs 1.67). Kada se uspoređi samo oralna terapija i transdermalna nema razlike u vrijednostima HDL-a (1.60 vs 1.67, n.s). Za vrijednosti LDL-a i triglicerida nije bilo statistički značajnih razlika između tri promatrane skupine.</p>

<p>Vrablik M et al, 2008. [118]</p>	<p>randomizirana komparativna studija na 41 histerektomiranih žena prosječne životne dobi 49 (± 6) g iz Praga, praćene 12 tjedana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • oralni E2 2mg • transdermalni naljepak E2 0.05 mg 	<p>Vrijednosti ukupnog kolesterola značajno su se smanjile nakon oralnog ENL-a (-4%, $P < 0.01$), a nakon transdermalnog nije bilo promjene. Oralno ENL je rezultiralo značajnim porastom razine HDL-a (10.5%, $P < 0.01$) i apolipoproteina A (6.7%, $P < 0.01$) i značajnim smanjenjem razine LDL-a (-19%, $P < 0.01$) i porastom triglicerida (14.2%, $P < 0.01$). Transdermalno ENL povisilo je razine HDL-a za 5.2%, ali značajno manje nego oralno ENL ($P < 0.01$). Transdermalno ENL nije imalo značajnih utjecaja na razine triglicerida. Isto tako smanjenje LDL-a je postignuto sa transdermalnim ENL (-3.2%), ali značajno manje nego oralno ENL ($P < 0.01$). Transdermalno ENL nije imalo utjecaj na razinu apolipoproteina A. U usporedbi sa početnim vrijednostima, oralno ENL je dovelo do obogaćivanja HDL čestica trigliceridima (0.19 vs 0.27, $P < 0.001$) kao i LDL čestica (0.23 vs 0.26, $P < 0.001$), dok transdermalno ENL nije imalo utjecaja na obogaćivanje HDL-a i LDL-a trigliceridima. Razlika je značajna između oba puta primjene ENL-a za HDL-Tg i LDL-Tg (0.27 vs 0.19, $P < 0.001$ i 0.26 vs 0.22, $P < 0.001$). Zbog toga je AIP (aterogeni indeks plazme) značajno snižen za transdermalni put primjene ENL-a u odnosu na oralni put (-0.17 vs -0.23, $P = 0.023$).</p>
<p>Lee JY et al, 2015. [119]</p>	<p>retrospektivna kohortna studija na 154 zdrave korejske žene u postmenopauzi, prosječne životne dobi 53,5 g, praćene 6 mjeseci. U oralnoj skupini BMI ispitanica je bio značajno niži nego u transdermalnoj skupini, dok je obiteljska anamneza na KVB bila opterećena većim udjelom ispitanica u oralnoj skupini nego u transdermalnoj skupini, učinjena je prilagodba rezultata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • oralni CEE 0.625 mg / mikronizirani progesteron 200 mg • transdermalni 0.1% gel E2 1.5 mg / mikronizirani progesteron 200 mg 	<p>U oralnom putu primjene HNL-a zabilježeno je značajno smanjene vrijednosti LDL-a ($P = 0.001$) i povišenje vrijednosti triglicerida ($P = 0.007$) i HDL-a ($P = 0.001$) u odnosu na početne vrijednosti. Iako su se smanjile vrijednosti LDL-a i povisile vrijednosti HDL-a dok su razine triglicerida ostale iste, u transdermalnoj skupini ispitanica nije zabilježeno statistički značajnih promjena u vrijednostima lipoproteina u odnosu na početne vrijednosti. Nakon usporedbe oba puta primjene HNL-a nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima lipoproteina, osim u vrijednostima HDL-a u korist oralne terapije ($P = 0.028$). Ovakav učinak HNL-a na sastav lipoproteina objašnjen je rasnom razlikom, u kojoj transdermalni put primjene ne pokazuje značajno povoljnije promjene na sastav lipoproteinskih čestica.</p>

4.5. Usporedba učinka oralnih i transdermalnih pripravaka HNL-a na metabolizam glukoze i BMI

Treba napomenuti da dobivanje na tjelesnoj težini nije posljedica HNL-a, već procesa starenja, prehrambenih navika i stila života pa se ono ne smatra nuspojavom HNL-a. Ipak nekoliko studija je pokušalo naći razlike u oralno i transdermalno primijenjenom estrogenu na udio masnog tkiva i metabolizam glukoze (prikaz u tablici 8) [117, 120-125]. Veći broj studija je sa rezultatima išao u prilog transdermalnim pripravcima [126]. Zbog prvog prolaska kroz jetru prilikom oralno unesenih estrogena, smanjena je lipidna oksidacija što se odražava na pojačanoj akumulaciji masti i povišenju udjela masnog tkiva u odnosu na transdermalne estrogene [121]. Di Carlo i sur. u svojoj su studiji usporedili zdrave postmenopauzalne žene na transdermalnoj terapiji 17β estradiolom 0,05 mg na dan sa ženama bez hormonske terapije. Nakon godinu dana, žene bez terapije su dobile na tjelesnoj težini, imale porast opsega struka i porast udjela masnog tkiva, a zabilježen je i porast vrijednosti leptina. Žene na transdermalnoj estrogenskoj terapiji nisu doživjele promjenu u tjelesnoj težini i opsegu struka dok su vrijednosti leptina ostale iste [27]. Rossi i sur. [154] istraživali su incidenciju dijabetesa tipa II među korisnicama transdermalnog E2 i onih bez hormonske terapije. Kroz 4 godine, među 144 žene koje su bile na t-E2, njih 6 je razvilo dijabetes (4.16%), dok je u kontrolnoj skupini od ukupno 529 žena njih 54 razvilo dijabetes (10%). Rizik za dijabetes je bio povećan u skupini žena bez terapije u odnosu na korisnice transdermalnog HNL-a (RR 2.19; 95% CI 1.79–3.56; $P = 0.006$). Niti nakon prilagodbe skupina s obzirom na dob i druge rizične faktore, rizik se nije znatno promijenio (RR 1.97; 95% CI 1.65–2.99; $P = 0.004$). Jedina studija koja je izravno usporedila utjecaj oralnog i transdermalnog HNL-a je francuska prospektivna E3N studija koja je dokazala smanjen rizik za dijabetes u korisnicama oralno unesenih estrogena. Jedina zamjerka studiji je što nije uzela u obzir vrste progestagena koji su korišteni u kombinaciji oralnog i transdermalnog HNL-a, tako da rezultati mogu biti odraz utjecaja pojedinih progestagena, a ne samog puta unosa estrogena [125].

Rezultati studije Chu i sur. [124], opisuju redistribuciju masnog tkiva, koja je bolja prilikom transdermalnog puta primjene estrogena, sa smanjenjem visceralnog masnog tkiva, povišenjem razine adiponektina, bez utjecaja na razine leptina. Svaki lijek koji povećava razinu hormona koji veže tireoglobulin ili kortizol, za očekivati je da će smanjiti bazalni metabolizam i posljedično smanjiti potrošnju kalorija sa porastom tjelesne težine.

Djelovanje na GH-IGF-1 sustav razlikuje se kod oralnih i transdermalnih estrogena. Visoke razine GH, kao u oralnom HNL-u dovode do povećanja glukoze i inzulina zbog povećane IR perifernih stanica. Suprotno tome, IGF-1 povećava inzulinsku rezistenciju i povećava unos glukoze u mišićne stanice, ali ne i adipocite i jetru. Razine IGF-1 i GH su nepromijenjene kod primjene t-E2, i time se ne remeti metabolizam ugljikohidrata u žena [121-123].

Tablica 9- Učinak oralnih i transdermalnih estrogena na neke parametre za razvoj metaboličkog sindroma u postmenopauzalnih žena - prilagođeno prema [127]

	ORALNI ESTROGENI	TRANSDERMALNI ESTROGENI
Leptin	↑	0
Adiponektin	0	↑
IGF-1	↓	0
GH	↑	0
GHBG	↑	0
Inzulin	↓	↓
Masa bezmasnog tkiva	↓	↑
Masa masnog tkiva	↑	↓
Lipidna oksidacija	↓	↑
Tjelesna masa	0	0

Iz tablice 9 može se vidjeti kako oralni estrogeni dovode do indukcije sinteze jetrenih proteina i moguće da se time negativno odražavaju na metabolizam postmenopauzalnih žena, iako nijedno istraživanje to izravno ne potvrđuje. Studije na ženama normalne tjelesne težine pokazale su drugačije rezultate. U WHI [17] i HERS [20] studijama nađeno je smanjenje glukoze u krvi natašte i koncentracije inzulina te smanjen rizik za nastanak inzulinske rezistencije kod primjene oralnog ENL-a. Nakon 5 godina zamijećeno je smanjenje incidencije dijabetesa tipa II za 20-30% u odnosu na kontrolnu skupinu prilikom kombiniranog HNL-a, i 12 % za samo ENL. To se objašnjava efektom prvog prolaska kroz jetru čime je smanjena proizvodnje glukoze u jetri. Rezultati E3N studije kohortnog istraživanja [125] govore tome u prilog budući da je rizik za pojavu dijabetesa bio više smanjen kod oralne nego kod transdermalne primjene HNL-a, iako su oba puta primjene pokazala smanjen rizik za razvoj dijabetesa u odnosu na žene koje nisu uzimale HNL. Razlika u oralnom i transdermalnom učinku na inzulinsku rezistenciju objašnjena je manjom vaskularnom nestabilnošću u protoku krvi u korist oralnim pripravcima, što povećava dotok inzulina i iskorištavanje glukoze.

Tablica 8- Utjecaj na metabolizam - Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni i transdermalni put HNL-a

AUTOR	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
<p>Godsland IF et al, 1993. [120]</p>	<p>randomizirana studija na 61 zdravih postmenopausalnih žena u Velikoj Britaniji, 30 žena kontrolne skupine, praćene 18 mjeseci Učinjen je test ivGTT te je prema plazmatskim koncentracijama glukoze, inzulina i C-peptida, izračunata rezistencija na inzulin, sekrecija i eliminacija inzulina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CEE 0.625 mg / LNG 0.075 mg 12 d • transdermalni pripravak 0.05 mg / NETA 0.25 mg 14 d • kontrolna skupina 	<p>Transdermalno HNL nije uzrokovalo promjene u koncentraciji glukoze i inzulina. U odnosu na t-E2, skupina na o-CEE imala je pogoršanje u toleranciji glukoze, ukupno povišene vrijednosti inzulina nakon ivGTT kao posljedica odgođenog odgovora β stanica gušterače na sekreciju inzulina ($P=0.05$). Taj učinak objašnjen je povišenim metabolizmom inzulina u jetri kod oralnog HNL-a što nije kompenzirano sekrecijom inzulina iz gušterače odmah po i.v aplikaciji glukoze. Niti jedna skupina na HNL-u nije pokazala značajno pogoršanje u inzulinskoj rezistenciji u odnosu na početne vrijednosti, ali oralna terapija je uzrokovala smanjenje inzulinske rezistencije tijekom kombinirane faze liječenja sa NETA, što je u usporedbi sa transdermalnim HNL-om značajno ($P<0.05$). Transdermalna terapija estrogenima nije pokazala promjene u vrijednostima inzulina i inzulinske osjetljivosti ovisno o fazi primjene.</p>
<p>O'Sullivan A et al, 1998. [121]</p>	<p>randomizirana presječna studija na 18 zdravih australskih postmenopausalnih žena dobi 57 ± 1 g, praćene 48 tjedana U krvi je mjereno IGF-I i GH. Radi mjerenja distribucije masti korišten je CT abdomena i denzitometrijska metoda. Potrošnja energije na tašte i postprandijalno, oksidacija masti i ugljikohidrata, mjerena je indirektnom kalorimetrijom.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • oralni CEE 1.25 mg /MPA 10 mg 12 d • transdermalni naljepak E2 0.01 mg / MPA 10 mg 12 d 	<p>Vrijednosti IGF-I bile su niže tijekom oralne terapije u odnosu na transdermalnu ($P<0.01$). Lipidna oksidacija je 30-60 min postprandijalno bila niža ($P<0.01$), a oksidacija ugljikohidrata viša ($P<0.05$) u ispitanica na oralnom HNL-u u odnosu na transdermalno. Oralna terapija je povisila udio masnog tkiva (5.2%), a smanjila udio nemasnog tkiva (-2%) u odnosu na transdermalnu terapiju ($P<0.01$). Udio masnog i nemasnog tkiva nije se značajno promijenio u transdermalnoj terapiji (1.1% i 0.3%). Nije bilo promjene u BMI u promatranim skupinama.</p>

<p>Karjalainen A et al, 2001. [122]</p>	<p>randomizirana dvostruko slijepa studija na 79 zdravih histerektomiranih postmenopauzalnih žena, praćene 6 mjeseci. Na kraju studije u krvi je mjereno IGF-I, IGFBP-I, HbA1c, C-peptid i učinjen je OGTT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 valeriat 2 mg vs placebo gel •transdermalni gel 1mg vs placebo tbl 	<p>Iako malo, signifikantno sniženje zabilježeno je u razinama HbA1c u skupinama liječenima estrogenima ($P<0.05$). OGTT test i postprandijalne razine inzulina nisu se značajno promijenile niti su se razlikovale između skupina na ENL-u. Razina C-peptida je porasla za 8% u obje skupine liječenih ispitanica, oralnoj ($P<0.05$) i transdermalnoj ($P<0.01$). U oralnom ENL-u smanjile su se vrijednosti IGF-I i povisile vrijednosti GH dok takvih promjena nije bilo u transdermalnoj terapiji ($P<0.05$). Te promjene nisu utjecale na ukupni metabolizam glukoze što je i zaključak studije.</p>
<p>dos Reis CM et al, 2003. [123]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 23 histerektomirane postmenopauzalne žene iz Sao Paola, dobi 45-65 godina, praćene 12 mjeseci. U krvi je mjereno IGF-I i GH. Radi mjerenja distribucije masti korišten je CT abdomena i denzitometrijska metoda. Potrošnja energije u mirovanju, oksidacija masti i ugljikohidrata mjerena je indirektnom kalorimetrijom.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg 	<p>Na kraju studije nije bilo razlike u tjelesnoj težini, visceralnoj masnoći, BMI kao ni u potrošnji energije u mirovanju u obje skupine u odnosu na ispitanice bez terapije. Došlo je do statističkog sniženja IGF-I ($P<0,05$) i povišenja vrijednosti GH ($P<0,05$) u oralnoj skupini, bez značajnih promjena u transdermalnoj skupini. Porast u udjela masnog tkiva u oralnoj skupini (12%, $P<0,05$), bez značajnih promjena u transdermalnoj skupini. Porast udjela nemasne komponente zabilježen je u transdermalnoj skupini (3%, $P<0,05$), dok je sniženje zabilježeno u oralnoj skupini (-7%, $P<0,05$). Smanjila se oksidacija masti i povisila oksidacija ugljikohidrata u oralnoj skupini dok su se suprotne promjene dogodile u transdermalnoj skupini ($P<0,05$). Što se tiče udjela masti, zaključak studije je da transdermalni estrogeni imaju učinak sličiji fiziološkom na metabolizam masti nego oralna terapija.</p>
<p>Shakir YA et al. 2004. [117]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 2723 švedskih žena sa prisutnim jednim od kriterija za metabolički sindromom. Isključene su ispitanice sa poremećenim OGTT testom. Ispitanice su dobi 51-61 g, praćene 5 godina</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 1mg / MPA 10 mg 14 d •transdermalni pripravak 0.05 mg / MPA 10 mg 14 d 	<p>Na kraju studije 600 ispitanica je razvilo IR. Najmanji udio žena sa IR nađen je u skupini na transdermalnoj terapiji u usporedbi sa skupinama na oba režima oralne terapije (16.4% vs 31%, $P=0.001$). IR je češća u kontinuiranom režimu oralne terapije (31.8%) u usporedbi sa sekvencijskom oralnom i transdermalnom terapijom (18.5%, $P=0.002$) ili kad se uspoređi samo sa transdermalnom terapijom (16.4%, $P=0.001$). Ovakav učinak na IR objašnjen je primjenom NETA-a koji je doveo do pogoršanja IR kod kontinuiranog režima s obzirom da je primjenjivan 10-14 dana dulje po ciklusu u odnosu na sekvencijski režim. Nije nađeno statistički značajne razlike između cikličke oralne terapije i transdermalne (25% vs 16.4%) i cikličke oralne i kontinuirane oralne terapije (25% vs 31.8%) što nameće zaključak da je osim puta primjene HNL-a bitna i progesteronska komponenta koja ima utjecaj na metabolizam glukoze.</p>

<p>Chu CM et al, 2006. [124]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 85 pretelih (BMI \geq 30kg/m²) postmenopauzalnih žena, dobi 40-60 g., 53 ispitanice su ispunile tri od pet kriterija za metabolički sindrom, 6 žena je histerektomirano. Praćene su 12 tjedana. Mjereni su markeri IR: omjer glukoze i inzulina, koncentracije inzulina, HOMA indeks.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 1mg / MPA 10 mg 14 d •transdermalni pripravak 0.05 mg / MPA 10 mg 14 d 	<p>Nije bilo promjena u BMI kod oba puta primjene estrogena. Ispitanice koje su na početku imale IR nakon oralne terapije došlo je do značajnog pogoršanja markera IR: omjer glukoze na tašte i inzulina se snizio (P<0.01), porasla je koncentracija inzulina (P<0.01), HOMA indeks je porastao (P<0.05). Nakon primjene t-E2 nije bilo značajnih promjena u IR osim u sniženju omjera glukoze na tašte i inzulina (P<0.05). Na početku studije BMI je korelirao sa vrijednostima leptina i adiponektina dok je HOMA-IR korelirao sa vrijednostima adiponektina, ali ne i sa leptina. U ispitanica na o-E2 porasle su vrijednosti leptina (P=0.01) dok su adiponektina ostale nepromijenjene što je dovelo do povećanja leptin-adiponektin omjera. U skupini na t-E2 nije došlo do promjena leptina, dok je razina adiponektina značajno porasla (P<0.01). Zbog toga se omjer leptin/adiponektin snizio.</p>
<p>de Lauzon-Guillain B et al, 2009. (E3N) [125]</p>	<p>prospektivna kohortna studija na 63624 zdravih postmenopauzalnih žena, dobi 40-65 g, praćene 10.4±3.6 godina</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni estrogeni (0.7% CEE) •transdermalni estradiol •vaginalni, nazalni, intramuskularni estrogeni (kombinacija sa progesteronom i različitih progestagena 	<p>1220 ispitanica je razvilo dijabetes tip II. Manji rizik za DM zabilježen je u korisnicima HNL-a (HR=0.82) u odnosu na one koje nikad nisu bile na HNL-u. Kada se učinila prilagodba ispitanica s obzirom na BMI, taj rizik je bio još manji (HR=0.75). Oralni put primjene HNL-a, neovisno je li korišteno samo estrogeno ili kombinirano HNL-e, u većoj mjeri je snizio rizik za nastanak DM za razliku od transdermalnog HNL-a (HR=0.61 vs 0.78 P=0.031), nakon prilagodbe BMI između ispitanica. Usporedbom nekorisnicima HNL-a i onih koje su uzimale slabije estrogene (promestrien, estriol) i vaginalni put primjene estrogena, zabilježio se niži rizik za nastanak DM u korisnicima estrogenske terapije (HR=0.70). Unatoč tome, ispitanice koje su bile na HNL-u imale su godišnje veći prirast BMI za razliku od onih bez terapije (P<0.001). S obzirom da nije mjeren udio nemasnog tkiva tijekom studije, lako moguće da je za porast težine zaslužan porast nemasnog udjela u liječenih ispitanica.</p>

Suprotno tome KEEPS istraživanje našlo je da oralno primijenjen CEE ima slabiji utjecaj na smanjenje IR od t-E2. Iako je primijenjena doza CEE bila niža (0.45mg), a zna se da su učinci estrogena na smanjenje IR ovisni o dozi [84]. Zaključno, može se reći da transdermalni i oralni put primjene estrogena smanjuje IR s tim da oralni estrogeni smanjuju nešto više u zdravih žena kao i dijabetičarka. Stoga treba dati prednost oralnim pripravcima ako se radi o mladim zdravim ženama kao i onim sa dijabetesom tipa II bez vaskularnih komplikacija šećerne bolesti, zbog povoljnijeg utjecaja na smanjenje IR i povoljnijeg utjecaja na lipidni profil iako se oprezno mora procijeniti rizik za VTE. U pretilih postmenopauzalnih koje boluju od arterijske hipertenzije ili imaju dokazanu srčanu koronarnu bolest, t-E2 terapija može imati pozitivne učinke na organizam u odnosu na oralne pripravke. Pretili žene i one sa metaboličkim sindromom imaju povišen rizik za KVB neovisno o primjeni HNL-a. Dokazano imaju povišene upalne parametre i neke čimbenike koagulacije koji se upotrebom oralnih pripravaka dodatno povisuju i povećavaju rizik za kardiovaskularne incidente. Tako je jedna studija, na enzimu MMP dokazala da je rizik za rupturu aterosklerotskog plaka veća u korisnicima oralnih pripravaka nego u transdermalnih. Cirkulirajući MMP, kao enzim koji razgrađuje kolagen i ima važnu ulogu u destabilizaciji plaka, porastao je prilikom oralne primjene estrogena, ali ne i transdermalne [22].

4.6. Usporedba oralnih i transdermalnih pripravaka HNL-a na pojavnosti karcinoma endometrija

Studije su pokušale odgovoriti na pitanje mogu li transdermalni pripravci HNL-a pružiti bolju sigurnost od oralnih pripravaka u smanjenju rizika za hiperplaziju i karcinom endometrija u postmenopauzalnih žena, s obzirom na niže doze estrogena koje se postižu ovim načinom primjene lijeka. Mali broj studija je tako dizajniran da uspoređuje sigurnost primjene transdermalnog i oralnog estrogena u HNL-u s obzirom na rizik za nastanak hiperplazije i karcinom endometrija. U tablici 10 su prikazani rezultati nekoliko takvih studija. Nijedna nije dokazala povećan rizik za transdermalne pripravke. Dapače, rizik je jednak ili manji u usporedbi s oralnim pripravcima. Vaginalna krvarenja s duljinom primjene su se smanjila, a amenoreja postignuta u jednakom postotku žena koje su bile na oralnom i transdermalnom HNL-u. [37, 128-131].

Ako pacijentica koristi vaginalno niske doze estrogena zbog vulvovaginalne atrofije, nije potrebno dodavati progesteron jer nije dokazan utjecaj na endometriju [37]. Što se tiče korištenja HNL-a u pacijentica koje su preboljele karcinom endometrija, nerandomizirane kliničke studije ukazuju da je

rizik povratka bolesti sa stadijem I i II vrlo malen. Tako da je liječeni karcinom endometrija gradusa I relativna kontraindikacija za HNL [6].

Osim toga, i kod neoponirajućih estrogena smanjenjem doze smanjuje se incidencija proliferacije endometrija [36]. U ULTRA studiji kod transdermalne primjene ultra niske doze naljepka E2 od 0.014 mg, incidencija hiperplazije bila tek nešto veća od korisnica iste doze sa progesteronskim dodatkom, no ta razlika je statistički beznačajna [32]. U drugoj studiji nakon 3 mjeseca terapije estragenskim gelom gdje su primijenjene ultra niske doze E2 od 0.0125 mg/dan, nije zabilježen niti jedan slučaj hiperplazije endometrija. Iako je vrijeme terapije prekratko da donošenje definitivnih zaključaka [5]. Stoga se neki autori usuđuju tvrditi da uz dovoljno nisku dozu estrogena i redovito praćenje, progestagenska komponenta se može u potpunosti izbaciti i u žena sa uterusom. U postmenopausalnih žena izbor je kombinirano-kontinuirana terapija iz više razloga [132]. S obzirom da je krvarenje glavni uzrok odustajanja od liječenja, ženama se nudi terapija uz koju se ne krvari. Osim toga postiže se bolja zaštita kosti. Krvarenje je ipak moguće prilikom kombinirano- kontinuirane terapije, ponajprije u žena u perimenopauzi čiji endogeno stvoreni hormoni mogu interferirati sa unesenim hormonima. Nakon 6 mjeseci većina žena postane amenoroična. Svako neobjašnjivo krvarenje treba se razlučiti patohistološkom dijagnozom [6]. Kao dobra metoda zaštite endometrija pokazala se primjena LNG intrauterinog uloška, kako u žena u peri- tako i postmenopauzi. U studiji objavljenoj 2007.g, 102 žene u postmenopauzi primale su 1.5 mg E2, oralno i putem transdermalnog naljepka, uz primjenu intrauterinog LNG niti jedan slučaj hiperplazije nije evidentiran nakon 5 godina korištenja iako studija nije prikazala rezultate zasebno za ispitanice na oralnoj i transdermalnoj terapiji [133].

Tablica 10- Utjecaj na endometriju - Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni i transdermalni put primjene HNL-a

AUTOR	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
<p>Mattsson LA et al. 1999. [129]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 441 zdravih švedskih postmenopauzalnih žene starije od 45g, praćene 1 godinu</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 2 mg / NETA 1mg (108) •transdermalni naljepak E2 0.05 mg / NETA 0.25 mg (94) •transdermalni naljepak E2 0.025 mg / NETA 0.125mg (116) 	<p>Na kraju studije nije zabilježeno više od 2% slučajeva endometralne hiperplazije u sve tri skupine. Po jedan slučaj jednostavne hiperplazije zabilježen je u skupini na oralnoj i transdermalnoj terapiji s nižom dozom E2. Od 4. do 6. mjeseca amenoreja je nastupila u 73%, 47% i 66% žena na terapiji t-E2 0.025 mg , t-E2 0.05 mg i oralnim E2. Manje dana krvarenja je zabilježeno u skupinama na oralnoj terapiji i t-E2 0.025 mg u usporedbi sa t-E2 0.05 mg (P<0.001). Od 9. d 12. mjeseca amenoreja je nastupila u 85% korisnica (100) na t-E2 0.025 mg, 65 % u korisnica (61) na t-E2 0.05 mg i 79% u korisnica (85) na oralnoj terapiji. Studija je dokazala da su manje doze t-E2 jednako uspješne, ako ne i uspješnije, od oralnih pripravaka, u kontroli krvarenja u postmenopauzalnih žena.</p>
<p>Weiderpass E et al, 1999. [37]</p>	<p>case-control studija na populaciji švedskih žena u postmenopauzi dobi 50-79 g, u razdoblju 01/1994.-12/1995. g zabilježeno je 789 slučajeva karcinoma endometrija, pridruženo im je 3368 žena kontrolne skupine</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E3 (1mg ili 2mg /dnevno) •vaginalni E3 0.5 mg, dienioestriol 0.5 mg ili E2 0.025 mg (2-3xtj) 	<p>Kod većeg postotka žena na oralnom HNL-u zabilježeno je slučajeva karcinoma endometrija u usporedbi sa kontrolnom skupinom (20.1% vs 10.8%). Rizik je bio veći u korisnica oralnog estradiola u usporedbi sa ženama bez terapije (RR 2.1; 95% CI 1.6-2.9). U korisnica oralnog HNL-a ≥ 5 g rizik je porastao (RR 3.0, 95% CI 2.0-4.4). Postotak žena sa karcinomom endometrija na vaginalnim pripravcima estrogena bio je 6.9%, dok je u kontrolnoj skupini bio 6.8%. RR je iznosio 1.2 (95% CI 1.0-1.6). Duljina primjene vaginalnih pripravaka nije utjecala na rizik:<5 g RR 1.2 (95% CI 0.9-1.7), ≥ 5g RR 1.2 (95% CI 0.8-1.9). Zaključak studije je da oralni estrogene povećavaju rizik za karcinom endometrija s duljinom primjene, koji je većinom dobro diferenciran i manje invazivan. Vaginalni pripravci ne nose povišen rizik za karcinom.</p>

<p>Sendag F et al, 2001. [130]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 72 zdravih postmenopausalnih žena 39-54 g iz Izmir, praćene 6 mjeseci</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg/ MPA 10mg 10d •transdermalni naljepak E2 0.05 mg / NETA 0.25mg 14d 	<p>Na kraju studije u oralnom i transdermalnom HNL-u biopsijom je zabilježen atrofični endometrij u 21.2% i 17.1% korisnica, sekrecijski endometrij u 62.2% i 65.7% korisnica, proliferativni endometrij u 13.5% i 14.3 % korisnica te endometralna hiperplazija u svakoj skupini po jedna korisnica (2.7% vs 2.9%). Intermitentno krvarenje kretalo se 5.4%-0.8% za oralnu skupinu i 5.7%-11.4% za transdermalnu skupinu. Ciklička krvarenja su zabilježena u 92.4% i 92% korisnica oralnog i transdermalnog HNL-a. Svi rezultati su statistički značajni te nema razlike u oba puta primjene. Dobar progesteronski odgovor zabilježen je u 83.8% i 82.9% ispitanica na oralnom transdermalnom HNL-u.</p>
<p>Samsioe G et al, 2007. [131]</p>	<p>randomizirana klinička studija na 677 zdravih postmenopausalnih žena 45-70 g iz 62 centra u 10 europskih zemalja, praćene 1 godinu</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 1mg / NETA 0.5 mg svakodnevno •transdermalni naljepak E2 0.025 mg/ NETA 0.125 mg 2xtj 	<p>Na kraju studije biopsijom nije zabilježen niti jedan slučaj hiperplazije endometrija ili karcinoma. Debljina endometrija \geq 5mm nađena je u 10.5% žena na t-E2 i 11.5% u žena na o-E2. Granično proliferativan endometrij nađen je u većem broju u korisnica t-E2 (13.9% vs 3.3%) iako bez statistički značajne razlike. Endometralni polip nađen je u 1% žena na t-E2 i 1.5% na o-E2. Oba puta primjene s vremenom su imala sve manji broj vaginalnih krvarenja i "spottinga". U skupini na t-E2 amonereja je nastupila u 59% korisnica u 1-3 ciklusu, 80% u 10-12 ciklusu i 86% do 13 ciklusa. U skupini na o-E2 to bi bilo 68%, 88% i 97% korisnica. Intermenstrualna krvarenja do kraja studije smanjila su se za 98% za skupinu na t-E2 i 99% za skupinu na o-E2. Zaključno t-E2/NETA pruža dobru zaštitu endometrija te postiže visok udio amenoreja u korisnica.</p>
<p>Russu M et al, 2009. [128]</p>	<p>komparativna randomizirana studija na 46 zdravih postmenopausalnih žena, u Bukureštu, praćene 24 mjeseca</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 valeriat 2mg/ CPA ili mikronizirani E2 2mg /didrogesteron •transdermalni gel E2 1g / vaginalno mikronizirani progesteron 200 mg ili transdermalni naljepak E2 0.025 mg/ MPA 10mg/5 mg 	<p>Zaključak studije je da je transdermalno HNL sigurno za endometrij kroz 24 mjeseca terapije. Proliferativni endometrij je rijetkost u skupini na transdermalnom HNL-u u odnosu na oralni put (P<0.01, 3.2% vs 9% nakon 12 mjeseci, 4.5% vs 10.8% nakon 24 mjeseca); sekretorni endometrij je češća promjena tijekom transdermalnog HNL-a (P<0.01, 80.6% vs 63.6% nakon 12 mjeseci, 51.6% vs 36.7% nakon 24 mjeseca). Atrofični endometrij prevladava prilikom oralnog HNL-a (P<0.01, 9.81% vs 9.35% nakon 12 mjeseci, 40.5% vs 16.4% nakon 24 mjeseci). Zabilježen je viši udio sekretornih promjena endometrija u ispitanica na vaginalnom mikroniziranom progesteronu (80%). Zabilježen je jedan slučaj jednostavne hiperplazije (incidencija 1/43 slučaja) što je unutar onkološke sigurnosti (2 slučaja/100 žena godišnje). Nije bilo slučajeva karcinoma.</p>

4.7 Usporedba oralnih i transdermalnih pripravaka HNL-a na pojavnost karcinoma dojke

Kako transdermalni pripravci mogu naći mjesto u primjeni HNL u svrhu smanjenja rizika za karcinom dojke? Prelaskom na niske ili ultra niske doze estrogena mogla bi se smanjiti primjena progestagena i time potencijalni rizik za karcinom dojke. U tablici 11 navedene su studije i rezultati utjecaja oralne i transdermalne terapije u riziku za nastanak karcinoma dojke [40, 44, 94, 134-137]. UK Million Women Study [44] je prva studija koja se bavila usporedbom puta unosa estrogena i rizika za karcinom dojke i njihova kohortna studija je najveća po tom pitanju. U toj studiji nije nađena razlika između oba puta primjene ENL-a. Zatim, finski istraživači, Lyytinen i sur. 2006.g [134] došli su do istih zaključaka nakon usporedbe oralnog i transdermalnog ENL-a sa visokim, srednjim i niskim dozama estrogena i jednakom duljinom trajanja liječenja. Isti autori [137], 2009.g usporedili su učinak kombiniranog oralnog i transdermalnog HNL-a dodatkom progestagena (NETA). Ponovno, nisu pronašli značajne razlike u oralnom i transdermalnom putu unosa estrogena na rizik za karcinom dojke. U francuskoj E3N kohortnoj studiji, nije zapažena razlika u riziku s oralnim i transdermalnim putem primjene HNL-a, niti sa dodanim progestagenom [40, 135]. U studiji osnovanoj na bazi podataka iz ordinacija britanskih obiteljskih liječnika, Opatrny i sur. [136], zabilježili su povećan rizik za karcinom dojke u korisnicima oralnih estrogena, ali ne i u korisnicima transdermalnih pripravaka. Doduše, intervali pouzdanosti su široki i preklapaju se sa rezultatima iz oralne skupine što ne čini razliku između oba puta primjene HNL-a. Ipak, u kliničkim studijama, ultra niska doza E2 transdermalnog naljepka nije dovela do promjena gustoće dojke tijekom dvogodišnje terapije, navodeći nas na zaključak da je transdermalna terapija niskim dozama estrogena sigurnija jer je manje izražen proliferativni utjecaj na tkivo te se mamografijom ranije uočavaju sumnjive promjene [47, 138].

Vjerojatno objašnjenje se nalazi u lokalnim koncentracijama estrogena, koje su važnije od onih serumskih. Omjer E1 i E2 5x je viši u oralnoj primjeni E2 nego je u fiziološkim uvjetima ili tijekom primjene transdermalnih pripravaka, time je koncentracija E1 u tkivu dojke viša u oralnom nego transdermalnom putu primjene E2, a rizik za AC dojke veći. Veće randomizirane studije, koje bi uključile i različite progesteronske pripravke, potrebne su za donošenje konačnih zaključaka.

Tablica 11- Utjecaj na karcinom dojke- Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni i transdermalni put primjene HNL-a

AUTOR	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
<p>Beral V et al, 2003. [44]</p>	<p>kohortna studija u UK na populaciji 1 084 110 žena dobi 50-64 g (podaci iz The Women Million studije), od čega je 9364 ženi dijagnosticiran invazivni karcinom dojke, praćene 5 godina</p>	<p>ispitanice na HNL-u</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni (606) •transdermalni (324) 	<p>Korisnice HNL-a imale su povišen rizik za karcinom dojke u usporedbi sa ženama bez terapije, kao i veću smrtnost posljedično karcinomu dojke (RR 1.66 [95% CI 1.58-1.75], P<0.0001 i RR 1.22 [1.00-1.48], P=0.05). Bivše korisnice HNL-a imale su jednak rizik kao i žene koje nikad nisu uzimale HNL. Rizik za karcinom dojke bio je nešto veći u ispitanica na oralnom HNL-u za razliku od korisnica na transdermalnom HNL-u iako je razlika između oba puta statistički beznačajna (RR 1.32; [1.21-1.45] vs RR 1.24 [1.11-1.39]). Kombinirana oralna terapija imala je veći rizik u usporedbi sa neoponirajućim HNL-om (RR 2.00 vs 1.30, P<0.0001). Sa duljinom uzimanja terapije postojao je i trend povišenja rizika za karcinom.</p>
<p>Fournier A et al, 2005. [40]</p>	<p>kohortna studija na populaciji 54 548 finskih žena (baza podataka iz E3N -EPIC studije), dobi 40-66 g, među kojima je 948 ženi dijagnosticiran karcinom dojke, praćene su u prosjeku 5.8 g</p>	<p>ispitanice na HNL-u (29 420)</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni •transdermalni <p>ispitanice bez HNL-a (25 128)</p>	<p>Rizik za karcinom dojke bio je povišen u korisnica HNL-a u odnosu na žene bez hormonske terapije (RR 1.22; 1-1-1.4). Rizik nije bio povišen kada su se usporedile skupine na neoponirajućem HNL-u (RR 1.1; 0.8-1.6) ili na niskoj dozi estrogena kada je rizik bio smanjen (RR 0.7; 0.4-1.2). Oralni put primjene kombiniranog HNL-a povezan je sa RR 1.5 (1.1-1.9), dok je transdermalni put primjene povezan s nešto manjim rizikom (RR 1.4; 1.2-1.7, P<0.001), ali statistički beznačajna razlika između oba puta primjene HNL-a. Usporedbom transdermalnog E2 u kombinaciji sa mikroniziranim progesteronom nije zabilježen povećan rizik za karcinom dojke (RR 0.9; 0.7-1.2). Premalen broj ispitanica na oralnim estrogenima ima u kombinaciji mikronizirani progesteron te nije dovoljan za usporedbu. Najveći rizik je zabilježen sa progestagenima (MPA, ciproteron acetat, nomegestrol), P<0.001. Zaključak studije je da HNL povećava rizik za karcinom dojke i u kraćem periodu korištenja (<2g), dok je rizik sa neoponirajućim E2 i u kombinaciji sa mikroniziranim progesteronom jednak ženama bez HNL-a.</p>

<p>Lyytinen H et al, 2006. [134]</p>	<p>kohortna studija na populaciji 110 986 finskih žena, dobi > 50g koje su barem 6 mjeseci uzimale HNL kroz razdoblje 1994.-2001.g, od čega je 2171 ženi dijagnostičan karcinom dojke</p>	<p>ispitanice na HNL-u</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni E2 (7941) •transdermalni E2 (84 729) •vaginalni estrogeni (18 314) 	<p>HNL < 5g nije povezan sa povećanim rizikom za karcinom dojke (OR 0.93; 0.80-1.04) dok je rizik veći > 5 g HNL-a (OR 1.44; 1.29-1.59). Oralni i transdermalni pripravci HNL-a imali su sličan rizik za karcinom dojke. Za niske doze E2 prilikom oralne i transdermalne primjene OR je bio 1.15 (0.71-1.75) vs 1.60 (0.77-2.95). Za srednje doze E2 oralni put primjene imao je OR 1.38 (0.84-2.12), a transdermalni 1.32 (1.12-1.64) Visoke doze E2 za oralni i transdermalni put primjene imale su OR gotovo jednak 1.49 (1.25-1.75) vs 1.44 (0.88-2.22). Rizik je bio izraženiji sa dozama oralnog E2 > 1.9 mg/dan dok za transdermalne pripravke rizik nije bio ovisan o dozi E2. Primjena HNL-a < 5g, i vaginalnog estrogena nije bila povezana sa povišenim rizikom za karcinom dojke.</p>
<p>Lyytinen H et al, 2009. [137]</p>	<p>kohortna studija na populaciji od 221 551 finskih žena dobi >50g, koje su barem 6 mjeseci uzimale samo kombinirano HNL, među kojima je 6211 ženi dijagnostičan karcinom dojke, praćene 11 godina</p>	<p>ispitanice na HNL-u</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni (104 035) •transdermalni (9046) 	<p>RR za karcinom dojke nije se razlikovao između skupina prve 3 godine promatranja, ali je porastao između 3. i 5. godine uzimanja HNL (RR 1.31, 1.20-1.42), a za one koje su uzimale >10 g HNL imale su 2x veći rizik od žena bez hormonske terapije (RR 2.07: 1.84-2.30). Usporedbom skupina uzeta je u obzir i duljina trajanja liječenja, prema tome oralno i transdermalno HNL do 3 godine uzimanja nije pokazalo povećan rizik za karcinom dojke (RR 1.05;0.99-1.12, 931 slučaj vs RR 0.99: 0.79-1.23, 82 slučaja). Između 3. i 5. godine uzimanja HNL-a, oba puta primjene estrogena pokazala su povećan rizik za karcinom dojke (RR 1.27:1.15-1.39, 440 slučaja vs RR 1.38: 1.01-1.85, 45 slučaja) Nakon 5 godina terapije taj rizik je bio još veći (RR 1.81: 1.73-1.89, 1979 slučaja vs RR 1.60: 1.11-2.23, 34 slučaja). Nije bilo statistički značajnih razlika između oba puta primjene estrogena. Zapaženo je da pripravci sa NETA nose veći rizik za karcinom dojke za razliku od pripravka didrogesterona i MPA. Pet godina nakon prestanka HNL-a, rizik za karcinom dojke se izjednačava sa ženama koje nikad nisu uzimale HNL.</p>

<p>Fournier A et al, 2008. [135]</p>	<p>kohortna studija na 80 377 francuskih žena (baza podataka iz E3N studije) dobi 40-65 g, među kojima je 2354 ženi dijagnosticiran karcinom dojke, praćene u prosjeku 8.1g</p>	<p>ispitanice na HNL-u</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni •transdermalni 	<p>Kombinacija bilo oralnog bilo transdermalnog pripravka sa progesteronom ili didrogesteronom nije pokazala povećan rizik za karcinom dojke. Ostale estrogensko-progestagenske kombinacije dokazale su povišeni rizik. Oralno kombinirano HNL ima RR 1.31 (0.76-2.29) dok je RR za transdermalno 1.28 (0.98-1.69). Oralni i transdermalni E2 sa didrogesteronom nisu pokazali povišen rizik- OR 0.77 (0.36-1.62) vs 1.18 (0.95-1.48). Oralni i transdermalni E2 i MPA pokazali su povišen rizik- OR 2.74 (1.42-5.29) vs 2.03 (1.39-2.97). Za oralni i transdermalni E2 i CMA rizik je bio povišen- RR 2.02 (1.00-4.06) vs 1.48 (1.05-2.09). Za oralni i transdermalni E2 i promegeston rizik je bio povišen- RR 1.62 (0.94-2.82) vs 1.52 (1.19-1.96). Za oralni i transdermalni E2 i NMA RR je iznosio 1.10 (0.55-2.21) vs 1.60 (1.28-2.01). Nije zabilježena razlika između oralnog i transdermalnog puta primjene HNL-a niti kad su se usporedile kombinacije sa različitim progestagenima</p>
<p>Opatrny S et al, 2008. [136]</p>	<p>case-control studija na britanskim ženama dobi 50-75 g među kojima je 6347 ženi dijagnosticiran karcinom dojke, pridodano je 31 516 žena kontrolne skupine, praćene 6 godina</p>	<p>ispitanice na HNL-u</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni (1120) •transdermalni (60) <p>kontrolna skupina</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni (4493) •transdermalni (306) 	<p>Ispitanice koje su bile na kombiniranom oralnom HNL-u imale su povećan rizik za karcinom dojke u odnosu na kontrolnu skupinu (OR 1.38: 1.27-1.48, 1120 slučajja) dok se sa transdermalnom terapijom rizik nije povećao (OR 1.08 (0.81-1.43, 60 slučajja). Nije bilo razlike u sekvencijskom ili kontinuiranom režimu kombiniranog HNL-a. Ispitanice koje su bile na neoponirajućem HNL-u (22% ispitanica histerektomirano) nisu imale povećan rizik za karcinom dojke (RR 0.97; 95% CI 0.86–1.09). Zaključak studije je da neoponirajuće HNL i transdermalno HNL ne povećavaju rizik za karcinom dojke.</p>
<p>Corrao G et al, 2008. [94]</p>	<p>kohortna studija na populaciji 73 505 talijanski žena dobi 45-75 g kojima je barem jednom propisano HNL u razdoblju 1998.-2000.g, među kojima je 1296 žena hospitalizirano zbog karcinoma dojke</p>	<p>ispitanice na HNL-u > 2 godine</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni •transdermalni <p>ispitanice koje su uzimale HNL < 6 mjeseci</p> <ul style="list-style-type: none"> •oralni •transdermalni 	<p>Za korisnice HNL-a duljeg od 2 godine rizik za karcinom dojke je bio veći u odnosu na one koje su uzimale HNL kraće od 6 mjeseci (RR 1.34: 1.13–1.58). Rizik za ispitanice na oralnom HNL-u je bio 2x veći (RR 2.14: 1.43-3.21) dok je za transdermalno HNL taj rizik postojao, ali je bio manji (RR 1.27: 1.07-1.51), što je i statistički značajno usporedbom oba puta primjene estrogena (P<0.01). Zaključak studije je da u usporedbi sa oralnim HNL-om, dugoročna primjena transdermalnog HNL-a je povezana sa nižom incidencijom karcinoma dojke.</p>

4.8 Usporedba oralnih i transdermalnih pripravaka HNL-a u prevenciji osteoporoze

Transdermalni pripravci HNL-a postižu dovoljnu koncentraciju estradiola u serumu za prevenciju koštanog gubitka u postmenopauzalnih žena. U tablici 12 prikazane su studije koje izravno uspoređuju oralne i transdermalne pripravke estrogena u HNL-u i njihov utjecaj na očuvanje gustoće kostiju [53, 139-143]. U usporedbi s oralnim pripravcima, transdermalni pokazali su jednaku učinkovitost.

Metaanaliza iz 2017.g, uključuje studije koje ocjenjuju učinak samo transdermalnih pripravaka estrogena na BMD, dokazala je da je gustoća kostiju lumbalne kralježnice porasla za 3.4% nakon jedne godine i 3.7% nakon 2 godine transdermalne terapije estradiolom [144]. Jedna od studija koja je uvrštena u tu analizu, ujedno na najvećem broju ispitanica, bila je i ona Ettingera i sur. [145] koji su dokazali da se primjenom ultra niske doze transdermalnog E2 0.014 mg dnevno, učinkovito održava gustoća kostiju u postmenopauzalnih žena dobi od 60 godina i starije. BMD lumbalne kralježnice porastao je za 2.6% za liječenu skupinu u odnosu na 0.6% za placebo skupinu. BMD za kuk je porastao u liječenih pacijentica za 0.4% , a u placebo skupini je pao za 0.8%. Razine osteokalcina i koštano specifične alkalne fosfataze, kao biljega pojačane resorpcije kostiju, bile su niže u žena na terapiji estradiolom. Kontinuirano-kombinirana terapija pokazala se učinkovitijom od sekvencijske.

Zaključno, rani početak HNL-a, ali i viša doza imaju bolji učinak na zdravlje kosti. Niske doze HNL-a također imaju osteoprotektivno djelovanje, a transdermalni pripravci nimalo ne zaostaju u zaštiti gustoće kostiju od oralnih estrogena. Treba napomenuti da 5-8% pacijentica ubrajamo tzv. "low responders" koje su rezistentne na niže doze estrogena pa vrlo niska doza estrogena nije dostatna za antiresorptivni učinak na vrat femura. Učinkovitost bisfosfonata raste starenjem, te je njihova učinkovitost dokazana u žena sa uspostavljenom osteoporozom i prva je linija liječenja osteoporoze, dok je HNL pokazalo bolje rezultate u primarnoj prevenciji osteoporoze kao i u žena pod povećanim rizikom za osteoporozu. Prema najnovijim smjernicama, HNL je odobreno za prevenciju, ali ne i liječenje osteoporoze.

Tablica 12- Utjecaj na kost - Rezultati opservacijskih studija uspoređujući oralni transdermalni put primjene HNL-a

AUTOR	DIZAJN STUDIJE	USPOREĐIVANE SKUPINE	REZULTATI
Stevenson JC et al. 1990. [141]	randomizirana prospektivna studija na 66 londonskih žena u ranoj postmenopauzi, praćene 18 mjeseci. Mjerena je mineralna gustoća kosti lumbalnih kralježaka i proksimalnog femura. U serum je mjerena koncentracija kalcija, fosfata i alkalne fosfataze, u urinu hidroksiprolin/kreatinin i kalcij/kreatinin.	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / norges-terel 1.5 mg 12 dana •transdermalni naljepak E2 0.05 mg /noresetisteron acetat 0.25 mg 14 dana •placebo 	U usporedbi sa placeboom statistički značajno je smanjena koštana razgradnja u oba puta primjene HNL-a te je došlo do porasta BMD, bez značajne razlike između liječenih skupina.
Palcios S et al, 1994. [140]	randomizirana prospektivna studija na 68 histerektomiranih žena iz Madrida, tijekom studije 15 žena je isključeno zbog nesuradljivosti ili nuspojava. Praćene su 24 mjeseci, transdermalni učinak ENL praćen je 36 mjeseci	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg •transdermalni naljepak E21.5 mg •placebo 	BMD lumbalne kralježnice (L2-L4) je porastao za skupinu na transdermalnom E2 za 1.7% nakon 12 mjeseci, 5.6% nakon 24 mjeseca i 4.7% nakon 36 mjeseci (P< 0.001). U skupini na oralnom CEE porast BMD bio je 3.5% nakon 12 mjeseci i 4.% nakon 24 mjeseca (P< 0.001). Statistički nema značajne razlike između oralnog i transdermalnog učinka ENL na BMD. U placebo skupini zabilježen je gubitak BMD 6.6% nakon 12 mjeseci i 9.1% nakon 24 mjeseca (P< 0.001). Zaključak studije je da oba puta primjene ENL imaju pozitivan učinak na očuvanje gustoće koštane mase u žena.
Cetinkaya MB et al, 2002. [142]	randomizirana prospektivna studija na 50 postmenopauzalnih žena dobi 41-56 g u kojih nije zabilježena osteoporozna, među kojima 22 žene <50g sa bilateralnom adnektomijom, praćene su 2 godine	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE (18) •oralni CEE / MPA (17) •transdermalni naljepak E2 (15) 	Na kraju druge godine studije došlo je do porasta BMD u lumbalnom dijelu kralježnice u sve tri skupine ispitanica (NS), ali nije bilo statistički značajne razlike između triju promatranih skupina. Porast u BMD za skupinu na transdermalnoj terapiji bila je 2.35% (±13.19), za skupinu na neoponirajućoj oralnoj terapiji 1.37%(±8.39) i za skupinu na kombiniranoj oralnoj terapiji 4.08 %(±19.39). Zaključak studije je da se slični terapijski rezultati u prevenciji gubitka kosti mogu u žena u postmenopauzi postići transdermalnom i oralnom primjenom estrogena u HNL-u.

<p>Collete J et al, 2003. [143]</p>	<p>prospektivna randomizirana studija na 106 postmenopausalnih žena od 51-53 g, praćene 6 mjeseci Mjerenja su tri markera u urinu, za koštano resorpciju - N-telopeptid i C-telopeptid kolagena tip I (U-NTX/Cr i U-CTX/Cr) i marker za koštano pregradnju- koštano specifična alkalna fosfataza</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / nomegestrol acetat 5mg 12 dana •transdermalni gel E2 1.5 mg/ nomegestrol acetat 5mg 12 dana •placebo 	<p>Na kraju studije došlo je do značajnog smanjenja razine navedenih markera u obje liječene skupine u usporedbi sa placebom. ($P>0.001$). Nije bilo značajne razlike u promjenama markera u obje skupine na HNL-u. Srednja vrijednost promjene postotka za sva tri markera iznosila je sa -3% na -45.5% za transdermalni gel, sa -20.5 % na -39% za oralni CEE i za placebo sa -3.% na 2%. Istaknuto je da je transdermalni gel doveo do 45% pada u U-CTX. Prema International Osteoporosis Foundation, to se smatra važnim kliničkim pretkazatelj porasta BMD većeg od 3% kada se terapija provodi kroz duže vrijeme.</p>
<p>Davas I et al, 2003. [139]</p>	<p>jednogodišnja komparativna prospektivna studija na 173 postmenopausalnih turskih žena 46-60 g, <1g i > 8 g od menopauze. Ispitanice su podijeljene na one sa osteopenijom i osteoporozom. Uspoređeni su učinci liječenja u sve četiri skupine</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg / MPA 5 mg •transdermalni naljepak E2 0.05 mg / MPA 5 mg •oralni CEE 0.625 mg / MPA 5 mg i alendronat •transdermalni naljepak E2 0.05 mg / MPA 5 mg i alendronat 	<p>Na kraju studije došlo je do porasta BMD lumbalne kralježnice u sve četiri promatrane skupine. Za pacijentice sa osteopenijom nije bilo statistički značajnog porasta dok je za one sa osteoporozom zabilježen statistički značajan porast BMD u sve četiri skupine ($P=0.0001$) Za pacijentice sa osteopenijom o-CEE je povećao BMD za 3.3%, za t-E2 za 2.9%, za pacijentice sa osteoporozom o- CEE povećao je BMD za 7.3% i t-E2 za 6.6%. Nije bilo statistički značajne razlike u porastu BMD između oba puta primjene estrogena. Skupine na HNL-u i alendronatu imale su statistički značajno bolji porast u BMD nego skupine liječene isključivo hormonima ($P=0.000$). Hormoni i alendronat su se pokazali boljim izborom za pacijentice sa osteoporozom jer je statistički značajno povišio BMD za razliku od pacijentica sa osteopenijom.</p>
<p>Kim H et al, 2014. [53]</p>	<p>dvogodišnja retrospektivna case-control studija na 149 zdravih postmenopausalnih korejskih žena prosječne životne dobi 49.7 g, 32 žene su histerektomirane</p>	<ul style="list-style-type: none"> •oralni CEE 0.625 mg •transdermalni naljepak E2 1.5 mg 2x tjedno ili 0.1% E2 gel 1.5 mg E2/dan (oba puta u kombinaciji sa progesteronom) •placebo 	<p>Nakon godine dana BMD lumbalne kralježnice je statistički značajno porastao jednako u obje skupine, za 3.4% Nakon godine dana porast BMD kuka iznosio je za oralni put primjene 2.1%, za transdermalni 3.9%. Nakon 2 godine BMD lumbalne kralježnice porastao je za 4.8%, odnosno za 4.9% za oralni i transdermalni put primjene. BMD kuka je porastao za 3.5% odnosno za 4.2% za oralni i transdermalni put primjene. Nema statistički značajne razlike u oba puta primjene HNL. Također, nije bilo razlike između naljepka i gela u učinku na BMD. Nije zabilježen utjecaj progesterona na promjene u BMD.</p>

4.9 Kolelitijaza i sigurnost primjene oralnih i transdermalnih pripravka HNL-a

Incidencija žučnih kamenaca je dvostruko češća u žena fertilne dobi nego u muškaraca, ali u postmenopauzi incidencija se izjednačava. Razlikujemo dva tipa žučnih kamenaca: kolesterolski i pigmentni (crni i smeđi). Pigmentni kamenci češći su u starijoj životnoj dobi, vežemo ih uz alkoholizam, kroničnu hemolizu i upale. Kolesterolski kamenci odgovorni su za >85% slučajeva žučnih kamenaca u zapadnjačkoj civilizaciji. Čimbenici rizika za ovaj tip kamenaca su ženski spol, fertilna dob, trudnoća i debljina, odnosno povezano sa stanjem povećane razine estrogena. Oralni estrogeni povisuju saturaciju žuči kolesterolom i smanjuju razine kenodeoksikolične kiseline koja otapa kolesterol, a sve to predisponira stvaranju žučnih kolesterolskih kamenaca [146]. Metaanaliza iz 2013.g [147] pokazala je da je RR kod postmenopausalnih žena koje uzimaju HNL bio 1.79 u odnosu na žene koje ga ne uzimaju. Transdermalna primjena estrogena nije dovela do spomenutih promjena pa tako ni povećala stvaranje žučnih kamenaca što je pokazalo i jedno istraživanje iz 1991.g. [148]. Žene koje su imale povećanu koncentraciju E1, što je uočeno kod oralnog estrogena, povećana je saturacija bilijarnog kolesterola. To ide u prilog činjenici da je omjer E1 i E2 manji nego u transdermalnom HNL-u. E3N kohortno istraživanje također je potvrdilo da postoji povećan rizik za kolelitijazu u korisnicima oralnog estrogena u usporedbi sa ženama koje primjenjuju transdermalne pripravke estrogena [149]. Nimalo nevažna nije ni činjenica da žene koje boluju od upalnih bolesti crijeva i u kojih postoji sindrom malapsorpcije, transdermalni put primjene lijeka je najsigurniji način kojim se postižu učinkovite koncentracije estrogena u krvi.

4.10. Neuroprotektivni učinak oralnih i transdermalnih pripravaka HNL-a

Produženje života donosi globalno povećanje pojavnosti demencije i kognitivnih poremećaja. Danas oko 5.4 milijuna ljudi boluje od Alzheimerove bolesti i ostalih vrsta demencija i spada među prvih 10 uzroka smrti u Sjedinjenim Američkim Državama. Predviđa se utrostručenje broja oboljelih do 2050. godine. Alzheimerova bolest je najčešći uzrok demencije. Ako se dijagnosticira prije 60. godine života, najčešće je povezana sa specifičnim genetskim mutacijama. Bolest je učestalija u žena. Iako nasljedne mutacije nisu značajne za pojavu bolesti u starijoj dobi, polimorfizam gena koji određuje ekspresiju apolipoproteina E povisuje i taj rizik, više u ženskoj no u muškoj populaciji. Alzheimerova bolest dolazi prikriveno. Umanjuje se kratkoročna memorija u smislu otežanog prisjećanja nedavnih događaja, verbalni tijek je otežan, zaboravljaju se imena i nazivi. Smanjenje kapaciteta vaskularne funkcije događa se usporedno s progresijom demencije bolesti pa će svako poboljšanje u tom smislu djelovati blagotvorno na razvoj Alzheimerove bolesti.

U eksperimentalnim studijama dokazan je neuroprotektivni učinak estrogena u smislu očuvanja oštećenih, odnosno ugroženih neurona od umiranja. Estrogeni povećavaju aktivan transport glukoze i smanjuju hiperemijsku reperfuziju. Estrogen smanjuje količinu amiloida i povisuje kolinergičku aktivnost u hipokampusu i frontalnom korteksu, a ta dva parametra povezuju se s nastankom Alzheimerove bolesti. Ostali mehanizmi očuvanja živčanih stanica kroz smanjenje slobodnih radikala i ekscitatornih neurotransmitera, temeljeni su na pretpostavkama [150].

Opservacijske studije u mlađih žena koje su koristile HNL pokazale su smanjen rizik kognitivnog propadanja i Alzheimerove bolesti za 29 do 44% [150]. Studije u žena koje su iskusile prijevremenu menopauzu isto su dokazale blagotvornu ulogu HNL-a u sprječavanju demencije [151]. Suprotno tome, randomizirane kontrolirane studije u starijih žena, kao i onih uključenih u Women's Health Initiative Memory Study, dokazale su povećan rizik od demencije u žena starijih od 65 godina, koje su primale HNL [152]. Pa se "timing" hipoteza može prenijeti i u kontekst održavanja kognitivne funkcije i redukcije rizika za Alzheimerovu bolest iako nedostaje još kliničkih studija na tu temu.

Čini se da bi i način uzimanja estrogena mogao imati važnu ulogu. Studije koje su koristile transdermalne pripravke uglavnom su dale negativan rezultat, razlog tomu je što trajna izloženost estrogenu može sniziti osjetljivost estrogenskih receptora pa bi ciklička primjena imala u tom slučaju bolji učinak [153].

Glede moždanog udara, WHI studija dokazala je povećan rizik za ishemični, ali ne i hemoragični moždani udar u korisnica HNL-a. Ponovno, kad su se rezultati analizirali po dobnim skupinama, žene od 50 do 59 godina nisu imale značajno povećan rizik za CVI (RR =1.13). Ipak primjenom isključivo estrogena za žene iste dobne skupine rizik za CVI je gotovo udvostručen [18]. NHS studija donijela je iste rezultate, za kombinirano HNL: RR=1.34 i nije statistički značajan, dok je za korisnice 0.625mg CEE rizik za CVI bio značajno veći (RR=1.58). Niske doze estrogena (0.3 mg CEE) nisu povisile rizik za CVI iako je broj žena na takvoj dozi bio premalen za analizu [23].

Prevenција Alzheimerove bolesti nije samostalna indikacija za primjenu HNL-a.

5. ZAKLJUČAK

Transdermalna terapija jednako je učinkovita kao i oralna u smanjenju vazomotornih simptoma. Prilikom primjene transdermalne terapije uočeno je manje nuspojava, poput vaginalnog krvarenja i napetosti dojki, dok je najčešća nuspojava transdermalne terapije lokalna iritacija kože. Obje vrste terapije djeluju osteoprotektivno, povećavajući gustoću kostiju i preveniraju osteoporozu, no raniji početak HNL-a i viša doza estradiola imaju bolji učinak na zdravlje kostiju. Stoga se HNL preporučuje u žena koje ulaze u menopauzu ili su u ranoj postmenopauzi. Obzirom da je izbjegnuta prvi prolaz estrogena kroz jetru, korištenjem transdermalnih pripravaka estrogena nije zabilježen porast prokoagulantnih čimbenika koji povećavaju rizik za VTE tako da je taj put primjene dokazano siguran i u žena koja imaju neku od mutacija faktora koagulacije. Iako se oralna primjena estrogena odražava na bolji lipidni sastav, studije su dokazale kako unatoč porastu HDL-a i padu LDL-a, porast triglicerida znatno mijenja kvalitetu navedenih čestica povećavajući njihovu aterogenost. Transdermalni pripravci ne mijenjaju razinu triglicerida te se su povoljniji u žena sa hipertrigliceridemijom. Što se tiče smanjene incidencije KVB prilikom primjene oralnog i transdermalnog HNL-a, studije nisu usuglašene. Rezultati većine njih idu u prilog transdermalnom putu liječenja, ali nedostatak većine tih studija je malen broj ispitanica koje su bile na transdermalnom HNL-u te je dobiven širok raspon pouzdanosti koji je se poklapa sa onima oralne terapije, što znači da nema razlike u oba puta primjene HNL-a u riziku za kardiovaskularne incidente. Svakako nedostaju dugotrajnija randomizirana istraživanja na velikom uzorku, gdje bi se pratila pojavnosti KVB u korisnicima oralne i transdermalne hormonske terapije te se učinila kvalitetna usporedba za oba puta primjene HNL-a. Kardiološka društva ne priznaju HNL u primarnoj prevenciji KVB, ali kako za sad rezultati idu u prilog transdermalnoj terapiji, sigurno je bolji odabir za pacijentice pod povećanim rizikom za KVB i tromboembolijske incidente.

Šećerna bolest nije kontraindikacija za HNL, a kandidatkinje su primarno žene sa dijabetesom tipa 1 kod kojih obično ranije nastupi menopauza i imaju manju gustoću kostiju. Čini se da se bolji metabolički profil može postići oralnim preparatima s niskom dozom estrogena ili najbolje sa transdermalnim pripravcima koji su pokazali bolji učinak na IR u pretilih pacijentica, kao i onih sa većim rizikom za kardiovaskularne bolesti. Također pacijentice sa hipertrigliceridemijom, neće imati pogoršanja u lipidnom sastavu ukoliko se odluče na transdermalne pripravke. Pretile pacijentice mogu biti sigurne da se t-E2 primjenom neće promijeniti njihov BMI, dapače može doći i do gubitka tjelesne težine ili bolje raspodjele masnog tkiva nego u oralnih pripravaka.

Iako pojavnost karcinoma dojke vjerojatno najviše ovisi o gestagenskoj komponenti, postoji mogućnost da transdermalni estrogenu predstavljaju manji rizik za njegov razvoj od oralnih, jer ne dovede do porasta omjera estron/estradiol i time ne povisuju razinu estrona u tkivu dojke. Transdermalna primjena estrogenu jednako je sigurna za endometriju i uz gestagen nema povećanog rizika za hiperplaziju. Dapače, pokazala se sigurnijom od oralnih pripravaka jer je zabilježeno manje nuspojava u obliku vaginalnog krvarenja što je čest uzrok odustajanja od HNL-a.

Transdermalna terapija estrogenima dokazano ima koristan učinak za žene u postmenopauzi sa bolestima žučnjaka i gastrointestinalnim poremećajima. Pušačicama se također preporuča ovaj put primjene lijeka s obzirom na povećan kardiovaskularni rizik. Transdermalni estrogenu su također preporučljivi u žena sa simptomima smanjene koncentracije androgena zbog toga što ne povisuju SHBG kao što je to u slučaju oralnih estrogenu. Seksualna disfunkcija, migrenske glavobolje i depresija samo su dodatna indikacija za primjenu transdermalnog estrogenskog liječenja. Pacijentice koje preferiraju ne-oralnu primjenu lijeka također su kandidatkinje za transdermalnu terapiju.

Zaključno, najvažnije od svega je pravovremeno uputiti žene u peri- i ranoj postmenopauzi liječniku koji će protumačiti dobrobiti i potencijalne rizike primjene HNL-a. Dokazano je da su svi povoljni učinci estrogenske terapije, primjenjene bilo oralnim ili transdermalnim putem, vidljivi samo ako se sa liječenjem počne odmah nakon menopauze ili unutar prvih 5-10 godina od menopauze. Sukladno dosadašnjim spoznajama, možemo tvrditi da je transdermalna terapija u većini indikacija sigurnija od oralne, te da ima značajno manje nuspojava i rizika po zdravlje. No, ipak konačan izbor vrste terapije ostaje na ženi i ovisi o njenim željama i preferencijama.

6. POPIS LITERATURE

1. Statistical Office of the European Communities, *Rapid reports, population and social conditions*. Eurostat: Luxembourg.
2. Kronenberg, F., Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr*, 2010. **140**(7): p. 1380S-5S.
3. Watkins, E.S., The estrogen elixir: hormone replacement therapy in American medicine and culture. *MD Advis*, 2010. **3**(4): p. 4-9.
4. Diem, S., et al., Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. *Menopause*, 2006. **13**(1): p. 130-8.
5. Simon, J.A., et al., Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(3): p. 588-96.
6. Šimunić, V.C., S.; Pavičić-Baldani, D., Klimakterij i postmenopauza. Hormonsko nadomjestno liječenje. 2002, Zagreb.
7. Selby, P., H.H. McGarrigle, and M. Peacock, Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989. **30**(3): p. 241-9.
8. Castelo-Branco, C.S., I., Clinical efficacy of estradiol transdermal system in the treatment of hot flashes in postmenopausal women. *DovePress Journal*, 2014. **3**: p. 1-8.
9. Lenzetto 1.53 mg/spray transdermal spray, solution. Marketing authorisation holder: Gedeon Richter.
10. Simon, J.A. and M.C. Snabes, Menopausal hormone therapy for vasomotor symptoms: balancing the risks and benefits with ultra-low doses of estrogen. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007. **16**(12): p. 2005-20.
11. Palacios, S., et al., Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*, 2010. **13**(5): p. 419-28.
12. Rapkin, A.J., Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **196**(2): p. 97-106.
13. Schneider, H.P., The quality of life in the post-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2002. **16**(3): p. 395-409.
14. Notelovitz, M., Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet*, 1997. **59 Suppl 1**: p. S35-S39.
15. Nachtigall, L.E., et al., Serum estradiol-binding profiles in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: associations with sex hormone-binding globulin, estradiol, and estrone levels. *Menopause*, 2000. **7**(4): p. 243-50.
16. Stampfer, M.J. and G.A. Colditz, Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*, 1991. **20**(1): p. 47-63.
17. Rossouw, J.E., et al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002. **288**(3): p. 321-33.
18. Rossouw, J.E., et al., Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007. **297**(13): p. 1465-77.
19. Herrington, D.M., et al., Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2000. **343**(8): p. 522-9.

20. Khan, M.A., et al., Effect of postmenopausal hormone therapy on coronary heart disease events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(8): p. 989-91, A7.
21. Hodis, H.N., et al., Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*, 2016. **374**(13): p. 1221-31.
22. Mendelsohn, M.E. and R.H. Karas, Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*, 2005. **308**(5728): p. 1583-7.
23. Stampfer, M.J., et al., Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*, 1991. **325**(11): p. 756-62.
24. Zhao, X., et al., Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2016. **32**(9): p. 685-689.
25. Milanović Musić, S.E., K., *Epidemiologija debljine u odrasloj populaciji Republike Hrvatske*. 2014, Zagreb.
26. Lovejoy, J.C., et al., Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32**(6): p. 949-58.
27. Di Carlo, C., et al., Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause*, 2004. **11**(4): p. 466-73.
28. M., B., *Hormonsubstitution in der Postmenopause und die Wahl des Gestagens*. 2000.
29. Creasman, W.T., *Adenocarcinoma of the uterine corpus*. Clinical Gynecological Oncolog.; Philadelphia:Saunders Elsevier Inc. p141-73 ed. 2012.
30. Furness, S., et al., Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD000402.
31. Ettinger, B., Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med*, 2005. **118 Suppl 12B**: p. 74-8.
32. Johnson, S.R., et al., Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol*, 2005. **105**(4): p. 779-87.
33. Ettinger, B., et al., Cyclic hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet Gynecol*, 1994. **83**(5 Pt 1): p. 693-700.
34. Ettinger, B., A. Pressman, and A. Van Gessel, Low-dosage esterified estrogens opposed by progestin at 6-month intervals. *Obstet Gynecol*, 2001. **98**(2): p. 205-11.
35. Simon, J.A., What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*, 2012. **15 Suppl 1**: p. 3-10.
36. Stute, P., J. Neulen, and L. Wildt, The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric*, 2016. **19**(4): p. 316-28.
37. Weiderrpass, E., et al., Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet*, 1999. **353**(9167): p. 1824-8.
38. Berek and Novak's *Gynecology* 15th Edition. Philadelphia, L.W.a.W., 2012.p1319-1324.
39. Kuhl, H., Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas*, 2005. **51**(1): p. 83-97.
40. Fournier, A., et al., Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*, 2005. **114**(3): p. 448-54.
41. Samavat, H. and M.S. Kurzer, Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett*, 2015. **356**(2 Pt A): p. 231-43.
42. Bush, T.L., M. Whiteman, and J.A. Flaws, Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol*, 2001. **98**(3): p. 498-508.
43. Cordina-Duverger, E., et al., Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*, 2013. **8**(11): p. e78016.
44. Beral, V. and C. Million Women Study, Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003. **362**(9382): p. 419-27.
45. Finlay-Schultz, J. and C.A. Sartorius, Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2015. **20**(1-2): p. 39-50.

46. Stahlberg, C., et al., Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer*, 2004. **109**(5): p. 721-7.
47. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 1997. **350**(9084): p. 1047-59.
48. Mackey, R.H., et al., Hormone therapy, estrogen metabolism, and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. **21**(11): p. 2022-32.
49. Col, N.F., et al., Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(8): p. 2357-63.
50. Holmberg, L., et al., Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(7): p. 475-82.
51. Fahlen, M., et al., Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(1): p. 52-9.
52. Hrvatski konsenzus o osteoporozu. Smjernice za dijagnostiku , prevenciju i liječenje osteoporozu (medicina temeljena na dokazima). *Medix* 2013;18 (104/105):68-73.
53. Kim, H.J., et al., Effect of transdermal estrogen therapy on bone mineral density in postmenopausal korean women. *J Menopausal Med*, 2014. **20**(3): p. 111-7.
54. Huddleston, G.H.R., M.P.; Gibson, M.; Cedars, M.I.; Fujimoto, V.Y., Ethnic variation in estradiol metabolism in reproductive age Asian and white women treated with transdermal estradiol. *Fertility and Sterility* 2011, Volume 96 , Issue 3 , p797 - 799.
55. Cauley, J.A., et al., Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003. **290**(13): p. 1729-38.
56. Heiss, G., et al., Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*, 2008. **299**(9): p. 1036-45.
57. Thiebaud, D., et al., A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climacteric*, 1998. **1**(3): p. 202-10.
58. Prior, J.C., et al., Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy - a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2017. **17**(3): p. 146-154.
59. Tan O, P.A., Carr B., Hormonal and Non-Hormonal Management of Vasomotor Symptoms: A Narrated Review. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2013 Oct; **1**(2): 1009.
60. Parsey; K.Ellman, H.R., M., *Estradiol with Oral Conjugated Estrogens for the Relief of Hot Flashes*. Berlex Laboratories, Inc., Wayne, New Jersey, USA *Clin Drug Invest*. 2000;20(4).
61. Studd, J.W., et al., Efficacy and tolerance of Menorest compared to Premarin in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multicentre, double-blind, double-dummy study. *Maturitas*, 1995. **22**(2): p. 105-14.
62. Hirvonen, E., et al., Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. **104 Suppl 16**: p. 19-25.
63. Good, W.R., et al., Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. Alora Study Group. *Climacteric*, 1999. **2**(1): p. 29-36.
64. Akhila, V. and Pratapkumar, A comparison of transdermal and oral HRT for menopausal symptom control. *Int J Fertil Womens Med*, 2006. **51**(2): p. 64-9.
65. Santoro, N., et al., Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause*, 2017. **24**(3): p. 238-246.

66. Cintron, D., et al., Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*, 2018. **25**(2): p. 145-153.
67. Archer, D.F., et al., Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause*, 2012. **19**(6): p. 622-9.
68. Mizunuma, H., Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. *Climacteric*, 2011. **14**(5): p. 581-9.
69. Hirvonen, E., et al., Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. **104 Suppl 16**: p. 26-31.
70. Buster, J.E., et al., Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008. **111**(6): p. 1343-51.
71. Lindahl, S.H., Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. *Int J Womens Health*, 2014. **6**: p. 307-12.
72. Bachmann, G.A., et al., Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2007. **110**(4): p. 771-9.
73. Kalogirou, D., et al., A comparative study of the effects of an estradiol-releasing vaginal ring combined with an oral gestagen versus transdermal estrogen combined with a levonorgestrel-releasing IUD: clinical findings and endometrial response. *Int J Fertil Menopausal Stud*, 1996. **41**(6): p. 522-7.
74. Taylor, H.S., et al., Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med*, 2017. **177**(10): p. 1471-1479.
75. Long, C.Y., et al., A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause*, 2006. **13**(5): p. 737-43.
76. Cayan, F., et al., Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *J Sex Med*, 2008. **5**(1): p. 132-8.
77. Stomati, M., et al., Effects of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone-binding globulin, androgen and insulin-like growth factor-1 levels in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*, 1996. **19**(8): p. 535-41.
78. Vehkavaara, S., et al., Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost*, 2001. **85**(4): p. 619-25.
79. Saucedo, R., et al., Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecol Obstet Invest*, 2002. **53**(2): p. 114-7.
80. Yilmazer, M., et al., Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas*, 2003. **46**(4): p. 245-53.
81. Eilertsen, A.L., et al., The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas*, 2005. **52**(2): p. 111-8.
82. Stanosz, S., et al., Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism*, 2009. **58**(1): p. 1-7.
83. Yasui, T., et al., Effects of oral and transdermal estrogen therapies on circulating cytokines and chemokines in postmenopausal women with hysterectomy. *Eur J Endocrinol*, 2009. **161**(2): p. 267-73.

84. Harman, S.M., et al., Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2014. **161**(4): p. 249-60.
85. Vongpatanasin, W., et al., Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation*, 2001. **103**(24): p. 2903-8.
86. Akkad, A.A., et al., Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 1997. **89**(1): p. 97-103.
87. Affinito, P., et al., Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas*, 2001. **40**(1): p. 75-83.
88. Ichikawa, J., et al., Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*, 2006. **19**(7): p. 744-9.
89. Cook, N.R., et al., Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med*, 1995. **155**(7): p. 701-9.
90. Varas-Lorenzo, C., et al., Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation*, 2000. **101**(22): p. 2572-8.
91. Chilvers, C.E., et al., Post menopausal hormone replacement therapy and risk of acute myocardial infarction--a case control study of women in the East Midlands, UK. *Eur Heart J*, 2003. **24**(24): p. 2197-205.
92. Hippisley-Cox, J., et al., A case-control study on the effect of hormone replacement therapy on ischaemic heart disease. *Br J Gen Pract*, 2003. **53**(488): p. 191-6.
93. de Vries, C.S., S.E. Bromley, and R.D. Farmer, Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas*, 2006. **53**(3): p. 343-50.
94. Corrao, G., et al., Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol*, 2008. **19**(1): p. 150-5.
95. Lokkegaard, E., et al., Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J*, 2008. **29**(21): p. 2660-8.
96. Daly, E., et al., Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*, 1996. **348**(9033): p. 977-80.
97. Perez Gutthann, S., et al., Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ*, 1997. **314**(7083): p. 796-800.
98. Scarabin, P.Y., et al., Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003. **362**(9382): p. 428-32.
99. Canonico, M., et al., Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007. **115**(7): p. 840-5.
100. Canonico, M., et al., Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. **30**(2): p. 340-5.
101. Renoux, C., S. Dell'Aniello, and S. Suissa, Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(5): p. 979-86.
102. Sweetland, S., et al., Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*, 2012. **10**(11): p. 2277-86.
103. Mohammed, K., et al., Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(11): p. 4012-20.
104. Straczek, C., et al., Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*, 2005. **112**(22): p. 3495-500.

105. Lowe, G.D., et al., Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein--a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost*, 2001. **86**(2): p. 550-6.
106. Arana, A., et al., Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause*, 2006. **13**(5): p. 730-6.
107. Corrao, G., et al., Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas*, 2007. **57**(3): p. 315-24.
108. Stefanutti C., P.G., Galoppi P., Caprsi O., Di Giacomo S., pacioni F., Zichella L., Ricci G., Molecular biology of atherosclerosis. Chapter 84. Long term effect on plasma lipid and lipoprotein profile of transdermal and oral replacement therapy in postmenopausal woman. p365-368. 1992: John Libbey & Company Ltd.
109. Adami, S., et al., Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Maturitas*, 1993. **17**(3): p. 191-6.
110. Whitcroft, S.I., et al., Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. *Obstet Gynecol*, 1994. **84**(2): p. 222-6.
111. Spencer, C., et al., A randomised comparison of the effects of oral versus transdermal 17beta-oestradiol, each combined with sequential oral norethisterone acetate, on serum lipoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. **106**(9): p. 948-53.
112. Erenus, M., B. Karakoc, and A. Gurler, Comparison of effects of continuous combined transdermal with oral estrogen and oral progestogen replacement therapies on serum lipoproteins and compliance. *Climacteric*, 2001. **4**(3): p. 228-34.
113. Araujo, D.A., M.L. Farias, and A.T. Andrade, Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric*, 2002. **5**(3): p. 286-92.
114. Wakatsuki, A., et al., Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*, 2002. **106**(14): p. 1771-6.
115. Nanda, S., et al., Effect of oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2003. **43**(3): p. 213-6.
116. Sanada, M., et al., Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause*, 2004. **11**(3): p. 331-6.
117. Shakir, Y.A., et al., Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study. *Menopause*, 2004. **11**(5): p. 549-55.
118. Vrablik, M., et al., Oral but not transdermal estrogen replacement therapy changes the composition of plasma lipoproteins. *Metabolism*, 2008. **57**(8): p. 1088-92.
119. Lee, J.Y., et al., Effects of Hormone Therapy on Serum Lipid Levels in Postmenopausal Korean Women. *J Menopausal Med*, 2015. **21**(2): p. 104-11.
120. Godsland, I.F., et al., Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism*, 1993. **42**(7): p. 846-53.
121. O'Sullivan, A.J., et al., The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest*, 1998. **102**(5): p. 1035-40.
122. Karjalainen, A., et al., Effects of peroral and transdermal oestrogen replacement therapy on glucose and insulin metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001. **54**(2): p. 165-73.
123. dos Reis, C.M., et al., Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas*, 2003. **46**(1): p. 59-68.
124. Chu, M.C., et al., A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril*, 2006. **86**(6): p. 1669-75.

125. de Lauzon-Guillain, B., et al., Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*, 2009. **52**(10): p. 2092-100.
126. Goodman, M.P., Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012. **21**(2): p. 161-9.
127. Salpeter, S.R., et al., Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*, 2006. **8**(5): p. 538-54.
128. Russu, M., Terzea, D., Hudita, D., Endometrial safety after a novel regimen of transdermal regimen and vaginal micronized progesterone comparative to oral route of hormone therapy. Elsevier Science B.V., Amsterdam. *Maturitas*, 2009;63p121-122. **6**.
129. Mattsson, L.A., et al., Continuous, combined hormone replacement: randomized comparison of transdermal and oral preparations. *Obstet Gynecol*, 1999. **94**(1): p. 61-5.
130. Sendag, F., M.C. Terek, and N. Karadadas, Sequential combined transdermal and oral postmenopausal hormone replacement therapies: effects on bleeding patterns and endometrial histology. *Arch Gynecol Obstet*, 2001. **265**(4): p. 209-13.
131. Samsioe, G., et al., One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas*, 2007. **57**(2): p. 171-81.
132. Brynhildsen, J. and M. Hammar, Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. *Menopause*, 2002. **9**(2): p. 137-44.
133. Wildemeersch, D., et al., Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution. *Maturitas*, 2007. **57**(2): p. 205-9.
134. Lyytinen, H., E. Pukkala, and O. Ylikorkala, Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol*, 2006. **108**(6): p. 1354-60.
135. Fournier, A., F. Berrino, and F. Clavel-Chapelon, Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008. **107**(1): p. 103-11.
136. Opatrny, L., et al., Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG*, 2008. **115**(2): p. 169-75; discussion 175.
137. Lyytinen, H., E. Pukkala, and O. Ylikorkala, Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009. **113**(1): p. 65-73.
138. Chlebowski, R.T., et al., Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
139. Davas, I.A., A.; Yoldemir, T.; Varolan, A.; Yazgan, A., Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women. *FerStert*, Sept 2003, Volume 80, Issue 3, p536-540.
140. Palacios S, M.C., Jurado AR, Vargas JC., Effects of percutaneous oestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Maturitas*. 1995;20:209-213.
141. Stevenson, J.C., et al., Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet*, 1990. **336**(8710): p. 265-9.
142. Cetinkaya, M.B., et al., Comparison of the effects of transdermal estrogen, oral estrogen, and oral estrogen-progestogen therapy on bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*, 2002. **20**(1): p. 44-8.
143. Collette, J., et al., [Comparison of changes in biochemical markers of bone turnover after 6 months of hormone replacement therapy with either transdermal 17 beta-estradiol or equine conjugated estrogen plus nomegestrol acetate]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2003. **31**(5): p. 434-41.

144. Abdi, F., et al., The Effects of Transdermal Estrogen Delivery on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-analysis. *Iran J Pharm Res*, 2017. **16**(1): p. 380-389.
145. Ettinger, B., et al., Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*, 2004. **104**(3): p. 443-51.
146. Kumar&Clark, *Clinical Medicine*. London: Elsevier Saunders. Sixth edition 2005.p 398.
147. Wang, S., et al., Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(14): p. e6556.
148. Van Erpecum, K.J., et al., Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology*, 1991. **100**(2): p. 482-8.
149. Racine, A., et al., Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ*, 2013. **185**(7): p. 555-61.
150. Maki, P.M., Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause*, 2013. **20**(6): p. 695-709.
151. Rocca, W.A., B.R. Grossardt, and L.T. Shuster, Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res*, 2011. **1379**: p. 188-98.
152. Shumaker, S.A., et al., Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003. **289**(20): p. 2651-62.
153. Merlo, S., S.F. Spampinato, and M.A. Sortino, Estrogen and Alzheimer's disease: Still an attractive topic despite disappointment from early clinical results. *Eur J Pharmacol*, 2017. **817**: p. 51-58.
154. Rossi, R., Origliani, G., Modena, M.G. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004 Mar;**27**(3):645-9.)