

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛНА ХОРМОН-ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЈА (ХЗТ)

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување со постменопаузална хормон - заместителна терапија (ХЗТ).

Член 2

Начинот на згрижувањето со постменопаузална хормон -заместителна терапија (ХЗТ) е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување со постменопаузална хормон -заместителна терапија (ХЗТ) по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-6514/2
07 ноември 2012 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ПОСТМЕНОПАУЗАЛНА ХОРМОН-ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЈА (ХЗТ)
--

МЗД Упатства
11.10.2009

- Основни податоци
- Индикации за ХЗТ
- Почеток на третманот
- Клинички испитувања
- Контраиндикации за ХЗТ
- Избор на терапевтски режим и начин на администрација
- Принципи на третман
- Несакани ефекти од ХЗТ
- Крвавење од утерус
- Следење на третманот
- Предности и несакани појави на ХЗТ
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Да и се каже на пациентката за основните податоци, предностите и несаканите ефекти од третманот, како и за бенефитот и ризиците при долготрајна употреба. Конечната одлука за почнување со третман ја донесува пациентката. Дискутирајте ги алтернативите на хормонската терапија.
- Колку е помлада пациентката при менопауза, толку поскоро треба да се започне со третманот.
- Додајте прогестерон на естрогената терапија кај жени со интактен утерус.
- Примарна индикација за постменопаузална ХЗТ е третман на менопаузалните симптоми.

ИНДИКАЦИИ ЗА ХЗТ

- Менопаузални симптоми (ври бранови, потење, нарушувања на сонот).
- Профилакса на остеопороза единствено кај пациентки кои имаат менопаузални симптоми кои бараат третман. Кај другите пациентки подобар избор може да се бифосфонатите.
 - Хормонската терапија може, исто така, да се користи ако не се соодветни други лекови за коските и не постојат контраиндикации за хормонска терапија дури и кога менопаузалните симптоми се такви што не е неопходен третман.
- Урогениталните симптоми се третираат со топични лекови (ннд-А)¹.

¹ Ннд=ниво на доказот

ПОЧЕТОК НА ТРЕТМАНОТ

- Естрогенската терапија не треба да се воведи многу рано, најдобро е откако менструалниот циклус стане нередовен или сосема не престане, а кај пациентката се јават јасни менопаузални симптоми.
- Кај симптоматски жени помлади од 45 години, менструалните нарушувања треба да се земат во обзир. Следните тестови се корисни во диференцијалната дијагноза: серумски пролактин, ТСХ, ФСХ (над 30 IE/l значи естроген дефицит) и прогестерон – challenge тест. Одредување само на нивото на естрадиол не е од корист.
- Тестот со прогестерон, на пример, медроксипрогестерон ацетат, (МРА) во доза од 10mg во текот на 10 дена ни дава слика за продукцијата на естрогени од овариумите. Ако кај пациентката се јави крвање по прекинот на терапијата (кое нормално се јавува во текот на една недела по прекинот на терапијата) цикличниот третман со прогестерон треба да продолжи во периодот од 15 до 25 ден од циклусот сè додека продолжува регуларното утерино крвање.
- Отсуство на крвање или многу оскудно крвање значи недостаток на продукцијата на ендогениот естроген и може да се додаде естроген во третманот кај симптоматски жени.

КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Пред почеток на третманот:

- гинеколошко иследување и иследување на градите
- брис по Папаниколау (ПАП) и мамографија (претходни резултати од последните две години се прифатливи)
- крвен притисок и тежина
- разгледување на можни контраиндикации (не пропуштајте фамилијарна анамнеза)

КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА ХЗТ

- Карцином на града.
 - Претпазливост кога се започнува ХЗТ кај пациентки кои имале карцином на града. Резултатите од рандомизирана студија (HABITS) укажуваат дека естроген-прогестагенски третман во текот на две години значајно го зголемил ризикот од рекуренца на карциномот на градите. Сепак, во Stockholm – иследувањето на ризикот за рекуренца не бил зголемен (ннд-С). LIBERATE студијата покажа дека и тиболонот го зголемува ризикот за рекуренца на карциномот на градата 5.
- Историја за длабока венска тромбоза, пулмонална емболија, или нарушување на коагулационата способност на крвта (не е апсолутна).
- Ендометријален карцином (не е апсолутна, потребна е евалуација од гинеколог).
- Потешкотии во регулирање на срцева болест.
- Тешка болест на црниот дроб.
- Хипертензија резистентна на терапија (употреба на антихипертензивни лекови не е контраиндикација).
- Системски lupus eritematosus (SLE), кога се присутни антифосфолипидни антитела во крвта (поради ризик од тромбоза) 1.
- Недијагностицирано вагинално крвање. Може да се започне со хормонска терапија кога е исклучен малигном.

ИЗБОР НА ТЕРАПЕВТСКИ РЕЖИМ И НАЧИН НА АДМИНИСТРАЦИЈА

Естрогени

- Естрадиолот е најчесто користен естроген, и се дава орално или како лепенка или гел. Начинот на администрација може да се определи според тоа како е посоодветен за употреба.
- Кај пациентки со тенденција за тромбоза или таква фамилијарна историја, посоодветна е трансдермална администрација (ннд-А). Овој модел на администрација може да е посоодветен и за пациентки со мигрена, дијабетес и оние кои земаат антиепилептична терапија.
- Треба да се препише најмалата ефикасна доза за третман на менопаузалните симптоми. Потребно е следење на клиничкиот одговор, мерење на нивото на естроген најчесто не е од корист.
- При изолиран третман на урогенитални проблеми, најдобар е третманот со естрогени креми или песари (ннд-А). Кај постари пациентки, кои не можат да го аплицираат овој третман може да се употреби вагинален прстен кој ослободува естроген. Топичниот третман со естрогени нема потреба да се комбинира циклично со прогестаген (ннд-В). Потребно е да се испита секое утерино крвавење.

Прогестагени

- Начинот на употреба на прогестагените може да е орален, трансдермален (комбинирано со естроген) и интраутерина влошка која ослободува хормони.
- Субјективните несакани ефекти кај различни прогестагени може да варираат.
- Ефектите на различни прогестагени врз ткивото на дојката може да се разликуваат. Природниот прогестерон и дидрогестеронот, веројатно, имаат помалку несакани ефекти од останатите прогестагени.
- Поголем антипролиферативен ефект на ендометриумот имаат 19-норпрогестагените отколку природниот прогестерон или дериватите на дидрогестерон и 17-алфа-хидрокси-прогестерон ацетат. Затоа тие се ефективни кај проблеми со утерини крвавења (menorrhagia), но треба да се употребуваат поголеми дневни дози (5-10mg на норетистерон дневно во текот на 12 дена од циклусот).

ПРИНЦИПИ НА ТРЕТМАН

- Естроген се употребува само кај хистеректомирани жени. Кај другите жени, секогаш треба да се додаде прогестаген за да се превенира ендометријална хиперплазија (ннд-А).
- Почетокот на третманот е со циклични комбинирани препарати на естроген и прогестаген или со естрогени кои се даваат континуирано, а прогестагенот се додава во првите 12 до 14 дена од почетокот на секој календарски месец.
- Ако жената сака да го избегне утериното крвавење, може да се спроведе третман со континуирана заедничка употреба на естроген и прогестаген, секојдневно. Се препорачува овој третман да не се дава во првите 12 месеци по менопаузата, кога цикличната терапија го редуцирала утериното крвавење
 - Терапијата започнува со ниски дози на естроген, на пример, естрадиол 1 mg, или лепенка со 25 микрограми, комбинирано со ниски дози на прогестаген дадени орално или интраутерина влошка која ослободува прогестаген. Дозата може да се измени во подоцнежните фази од третманот во зависност од одговорот (ефектите) или несаканите ефекти.
- Тиболон може да се користи во третман на ослободување од крвавење (не во првите 12 месеци од менопаузата). За тиболонот е докажано дека ги намалува остеопоротичните

вертебрални фрактури. Кај здрави жени постари од 60 години тиболонот ги редуцирал и фрактурите и карциномот на дојката, но го зголемил ризикот за мозочен удар (ннд-С) б.

- SSRI како и поновите, SNRI изгледа дека имаат ефект врз топлиите бранови и дека може да се пробаат кај жени кај кои естрогенот не е соодветен (ннд-В).
 - На пример, венфлаксин 37.5 - 75мг (депо), пароксетин 20мг, циталопрам 10-20мг
 - Габапентин 900мг/ден е една од алтернативите.

НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ОД ХЗТ

- Во текот на првите неколку месеци чести несакани ефекти се надуеност и напнатост на градите.
- Не постојат докази дека ХЗТ предизвикува зголемување на телесната тежина (ннд-А).
- Несаканите ефекти од прогестагените се главоболка, психогени симптоми.
- Ако несаканите ефекти се тешки или траат повеќе од 3 месеци, прогестагенот треба да се смени или треба да се намалат дозите.
- Начините за намалување на несаканите ефекти од прогестагените се примена на најмалата ефективна доза и промена на начинот на администрација (трансдермална лепенка или интраутерина влошка).
- Кога пациентот се третира за хипотиреоза, естрогената заместителна терапија ја зголемува потребата од тироксин до една третина.

УТЕРИНО КРВАВЕЊЕ

- Целта е да се предизвика утерино крвање во текот на неделата без третман, или по крајот на прогестагенската фаза во цикличниот третман. Количината и траењето на крвањеето треба да е нормална. Во текот на третманот од неколку години, количината на крвањеето ќе се намали, или ќе прекине.
- Кај третман без крвање, тоа треба да се изгуби во текот на 4 до 6 месеци од почетокот на терапијата.
- Причините за нерегуларно крвање секогаш треба да се истражат (ПАП, ултразвук, ендометријална биопсија).
- Трансвагиналната ултрасонографија е добра метода за детекција на ендометријална хиперплазија, субмукозни миоми и полипи. Абнормалната дебелина на ендометриумот побарува хистолошко иследување.
- Ендометријалната биопсија може да се спроведе во текот на прегледот, поретко е потребна киретажа.

СЛЕДЕЊЕ НА ТРЕТМАНОТ

- Првиот follow-up преглед на пациентката се препорачува во текот на првите 12 месеци од почетокот на ХЗТ.
- Во текот на првата година треба да се посвети внимание на исчезнувањето или перзистирањето на симптомите, појавата на некои несакани ефекти и задоволството на пациентките од третманот.
- При годишните проверки на пациентките треба да им се измери крвен притисок, и да се направат гинеколошки преглед и преглед на градите.
- Мамографија и брис за ПАП се препорачува да се прават во интервал од 2 години (да се запомни времето за скрининг-програмите).
- За време на следењето се прави проценка за евентуално смалување на дозата или прекин на третманот.

ПРЕДНОСТИ И НЕСАКАНИ ПОЈАВИ НА ХЗТ

- Добро се етаблирани бенефитите од терапијата со ХЗТ во третман на менопаузалните симптоми (ннд-А).
- ХЗТ јасно ја намалува атрофијата и инфламацијата на урогениталниот тракт.
- Третманот со естрогени го превенира развојот на остеопороза и остеопоротични фрактури кои се јавуваат во менопаузата (ннд-А).
- Естрогените имаат директни и индиректни (липидни) ефекти врз васкуларниот систем. Ефектот на терапијата со естрогени и естроген-прогестаген врз ризикот од коронарна срцева болест зависи од возраста на пациентот и од времето на почеток на терапијата во однос на менопаузата 4.
 - Епидемиолошките студии сугерираат дека ако ХЗТ кај здрави жени започне помалку од 10 години по менопаузата, има протективен ефект врз срцето. Комбинирана терапија кај асимптоматски жени започната на просечно 63-годишна возраст, има благо зголемен ризик за кардиоваскуларни случки во текот на 5 години.
 - Сепак, во текот на контролираната студија (HERS студија) каде се давани комбинирани естрогени и прогестагени за секундарна превенција на коронарна срцева болест, бројот на кардиоваскуларни случки се зголеми во третираната група во текот на првите 12 месеци од употребата на терапијата, но се намали до крајот на следениот период на студијата.
 - ХЗТ е асоцирана со зголемен ризик од исхемичен удар (ннд-А).
- ХЗТ може да е од корист за третман на менопаузално депресивно расположение (ннд-С), но не ја подобрува когнитивната функција кај асимптоматски жени (ннд-А).
- Двата типа 3 на третман (естроген и естроген/прогестаген) се поврзани со зголемен ризик од венска тромбоемболија (ннд-А). Зголениот ризик е пресметан дека е 1 на 10 000 кориснички (50-59-годишна возраст), а ризикот од смрт од пулмонална емболија е 1 на 100 000. Ризикот се зголемува со возраста. Ризикот од тромбоемболија изгледа дека е најголем на почетокот на третманот (ннд-А). Фамилијарната историја и претходните епизоди на тромбоемболија, тешката форма на обезитет и имобилизација треба да се земат предвид при планирање на третман со ХЗТ.
- Недостатоците на ХЗТ се појава на хормонални несакани ефекти и крвавење. ХЗТ го зголемува ризикот од карцином на градите (ннд-А), помалку ако се употребува само естроген во однос на естроген-прогестаген комбинација.
 - Според метаанализи, релативниот ризик од карцином на градите е 1.35 кај жени кои користеле ХЗТ во текот на најмалку 5 години. Помеѓу 50 и 65-годишна возраст кумулативната инциденца од карцином на градите е 45 на 1000 кај жени кои никогаш не користеле ХЗТ. Употребата на ХЗТ во текот на 10 години предизвикува зголемен ризик од 6 случаи на 1000 жени (confidence interval, 3–9). Според WHI студијата 2, ризикот од карцином на градите може да не е зголемен кај претходно хистеректомирани пациентки кои користат исклучително естроген, барем во текот на 7 години (ннд-В).
- Според епидемиолошки студии, пролонгирана употреба (>10 години) на естрогенска терапија може да биде асоцирана со зголемен ризик од развој на оваријален карцином (ннд-В). Ризикот е зголемен и при комбинирана (естроген-прогестаген) терапија. Начинот на администрација не влијае на ризикот 7.
- Ризикот од ендометријален карцином не е зголемен ако се додаде доволно прогестаген во терапијата (ннд-А).
- Постменопаузалната ХЗТ го зголемува ризикот од холелитијаза (ннд-А), и е асоцирана со 1.8 пати зголемување на ризикот од холециститис.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Кохранови прегледи

- Не постојат доволно докази за ефективноста на вежбањето врз вазомоторните менопаузални симптоми (ннд-**D**).
- Фитоестрогените може да не се ефективни кај вазомоторните менопаузални симптоми во споредба со плацебо (ннд-**C**).

Други збирни докази

- ХЗТ го намалува ризикот од колоректален канцер (?)
- Коскениот дензитет може рапидно да се намали по прекинувањето на ХЗТ но не под нивото кај плацебо-групата (ннд-**C**)
- Само коњуиграниот еквин естроген изгледа дека го зголемува ризикот од удар и намалува од фрактура на колк, но не го засегнува ризикот од коронарна срцева болест и карцином на дојка (?).
- Само естрогени се ефективни за постменопаузални вазомоторни симптоми веќе со многу ниски дози, а, исто така, и за урогенитални симптоми (ннд-**A**).

Клинички упатства

- Terapêutica Hormonal de Substituição Pós-Menopausa

Литература

- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 Oct 25;345(17):1243-9 **PubMed**
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995 Jan 1;122(1):9-16 **PubMed**
- 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 Oct 11;350(9084):1047-59 **PubMed**
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obst Gynecol* 1995;85:304-313 **DARE**
- Pickar JH, Thorneycroft I, Eithehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. *Am J Obst Gyn* 1998;178:1087-1099 **DARE**
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17;288(3):321-33 **PubMed**
- Roberts H. Managing the menopause. *BMJ* 2007 Apr 7;334(7596):736-41 **PubMed**
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004 Oct 6;292(13):1573-80 **PubMed**
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008 Apr 28;168(8):861-6 **PubMed**
- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML, WHI Investigators. Health

risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008 Mar 5;299(9):1036-45 **PubMed**

- Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006 Jul 24;166(14):1453-65 **PubMed**
- Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008 Mar 1;371(9614):760-70 **PubMed**
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17;288(3):321-33 **PubMed**
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH, Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004 Jun 23;291(24):2947-58 **PubMed**

РЕФЕРЕНЦИ

1. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005 Dec 15;353(24):2550-8. **PubMed**
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1701-12. **PubMed**
3. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 May 31;336(7655):1227-31. **PubMed**
4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. **PubMed**
5. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009 Feb;10(2):135-46. **PubMed**
6. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008 Aug 14;359(7):697-708. **PubMed**
7. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009 Jul 15;302(3):298-305. **PubMed**

Authors:

Aila Tiitinen

Previous authors:

Erkki Hirvonen

Article ID: ebm00550 (025.051)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 11.10.2009, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до мај 2013 година.**