

# Hormonsko liječenje u klimakteriju i postmenopauzi: dobrobiti i rizici

Srećko Ciglar

Klinika za ginekologiju i porodništvo KB-a „Sveti Duh“, Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** Hormonsko menopauzalno liječenje (HML) oduvijek je, kao uostalom i svi stavovi o spolnim steroidima, bilo područje rasprave i prijepora. Unatoč znanstvenoj argumentaciji i kliničkim dokazima na tom području, još uvijek postoji znatna razlika u preporukama i indikacijama za HML između regulatornih agencija i struke. Nedvojbena je korist HML-a u sprječavanju simptoma menopauze, održavanju koštane mase, sprječavanju i liječenju urogenitalne atrofije, poboljšanju spolne želje, umanjenju rizika za rak debelog crijeva i očne mrežice, održavanju vezivnog tkiva, usporavanju ateroskleroze, smanjenju mortaliteta te poboljšanju ukupne kvalitete života, posebice za rano postmenopauzalno razdoblje između 50. i 60. godine života. Glavni su rizici primjene HML-a, koji se pojavljuju rijetko, rak dojke i venska tromboembolija, ili vrlo rijetko, ishemijski moždani udar. Suvremeni principi primjene HML-a temelje se na ranom početku terapije, uporabi hormona što sličnijih prirodnima, primjeni niskih doza lijekova, individualizaciji pristupa i redovitoj kontroli uz dinamičko vaganje odnosa dobrobiti i rizika.

**KLJUČNE RIJEČI** hormonsko menopauzalno liječenje; klimakterij; postmenopauza

**H**ormonsko nadomjesno liječenje (HNL) ili, kako ga je prikladnije zvati, hormonsko menopauzalno liječenje (HML) provodi se od 1960-ih godina prošloga stoljeća samo nadoknadom estrogena, da bi nakon uočavanja znatno povišenog rizika obolijevanja od karcinoma endometrija, bili uz estrogene uvedeni i progestageni te se od početka 1970-ih godina računa klasična era HML-a. Od tog su razdoblja pa sve do 2002. najvećim dijelom prospektivnim longitudinalnim istraživanjima dobivani rezultati o daleko pretežitom povoljnom djelovanju HML-a, uz određene rijetke rizike, tako da je primjena terapije u odgovarajućoj starosnoj skupini žena u Europi i SAD-u dosegla do 35%, a u nekim zemljama poput Australije i do 60%.

## ISTRAŽIVANJE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE (WHI)

Dramatičnim prekidom najvećega randomiziranoga kontroliranoga kliničkog istraživanja (engl. *randomize controlled trial* – RCT) dotad nazvanog WHI (*Women's Health Initiative*) i bombastičnom objavom „prevladavanja lošeg nad dobrim učinkom“ HML-a, 2002. godine započela je nova era straha od učinka HML-a, čije se posljedice osjećaju još i danas, u prvome redu bitnom redukcijom broja korisnica HML-a u svijetu, a i u nas.<sup>1</sup>

Uzalud je u posljednjih 10 godina objavljeno više od 200 ozbiljnih analitičkih radova kojima je pobijena većina loših tvrdnji o HML-u, ostaje činjenica da su hormoni posebno osjetljivo područje izazivanja straha u korisnicima, pa se tek nakon 10 godina pojavljuju prvi

znakovi blagoga povećanja broja korisnica u svijetu. Glavne su zamjerke WHI-istraživanju bile prosječna dob ispitanica od 63,4 godine, trećina ih je imala indeks tjelesne mase (ITM) veći od 30, 50% ih je bilo pušača, 20% nereguliranoga povišenoga krvnog tlaka, 30% ih je već imalo kardiovaskularne poremećaje, a svima je, bez obzira na dob, davana ista doza lijeka diskutabilnog bioprofila (konjugirani konjski estrogen + medroksi-progesteron-acetat).

## ZDRAVLJE ŽENA ZRELE DOBI

Preporuke za optimizaciju zdravlja žene zrele dobi Internationalnoga društva za menopauzu (IMS) svode se na redukciju koronarne srčane bolesti (KSB), strategiju za prevenciju osteoporotičnoga prijeloma kostiju, sprječavanje urogenitalne atrofije (UGA), prevenciju psihičkoga i kognitivnog starenja, redukciju karcinomske smrti, širenju znanja o zdravom starenju i kvaliteti života, jasnom informiranju o HML-u, individualizaciji u pristupu, praćenju novosti u liječenju te uspostavi nacionalnoga registra za žene u kojih je menopauza nastupila prerano ili rano jer su one najugroženije.<sup>2</sup>

Zdravo se starenje postiže prirodnim postupcima koji usporuju starenje, kao što su fizička, psihička i seksualna aktivnost, aktivnost i zdravi stil života, dok u umjetne „*antiaging*“ postupke spadaju genetičko inženjstvo, transplantacijska kirurgija, terapijska uporaba matičnih stanica, plastična kirurgija i kozmetika te primjena hormona u žena zrele dobi kao i u muškaraca. Opća percepcija žena o HML-u temelji se često na vrlo

**TABLICA 1. Povoljni učinci hormonskoga menopauzalnog liječenja (HML)**

- uklanjanje vazomotoričkih tegoba (valova vrućine, preznojavanja)
- prevencija osteopenije, osteoporoze i fraktura kostiju
- prevencija i liječenje simptoma i znakova urogenitalne atrofije
- povećanje seksualne želje
- prevencija preranih promjena izazvanih pomanjkanjem estrogena u žena s preranom menopauzom
- redukcija rizika za karcinom debelog crijeva i očnu mrežnicu
- bolje održavanje zglobova, kože, noktiju, zuba
- primarna prevencija koronarne srčane bolesti za skupinu žena od 50–60 godina u kojih je HML započeo pri prvim znakovima deprivacije estrogena
- umanjene mortaliteta s obzirom na dob

**TABLICA 2. Moguće kontroverzije primjene hormonskoga menopauzalnog liječenja (HML)**

- kognicija, memorija ovisna o razdoblju početka HML-a
- raspoloženje
- inzulinska rezistencija, šećerna bolest tipa 2
- karcinom endometrija
- karcinom pluća
- karcinom ovarija
- kvaliteta života

**TABLICA 3. Rizici hormonskoga menopauzalnog liječenja (HML)**

- dubinskovenska tromboza i tromboembolija
- karcinom dojke
- ishemijski moždani udar

parcijalnim informacijama, na predrasudama i strahovima, bez veze sa stvarnim znanstvenim činjenicama. Podrijetlo informacija je iz medija, od prijatelja ili zdravstvenih djelatnika, a najviše je obično izražen strah od karcinoma, što i dovodi do odbijanja primjene HML-a. Valja se, stoga, kontinuirano i sustavno truditi da bi se umanjila neutemeljena percepcija opasnosti od HML-a.

#### PREPORUKE ZA PRIMJENU HORMONSKOGA MENOPAUALNOG LIJEČENJA

Na nesigurnost potencijalne ili stvarne korisnice HML-a djeluju i naglašene razlike u stavovima regulatornih državnih agencija odgovornih za sve vrste lijekova i strukovnih europskih, američkih i međunarodnih društava. Naime, državne su agencije suzdržane u preporukama o primjeni HML-a, tako da ih preporučuju samo ženama koje imaju srednje do jake valove vrućine, onima koje su imale preranu ili ranu menopauzu, koje imaju tegobe s urogenitalnom atrofijom (UGA), kao prevenciju osteoporozu i frakturu u žena s izraženim valovima vrućine ili koje ne podnose druga sredstva protiv osteoporozu. Preporučuju se najmanje učinkovite doze, najkraće vrijeme, s početkom terapije ne dalje od pet godina nakon menopauze uz stalno vaganje dinamike odnosa dobiti i rizika, nikako dulje od pet godina.

Za razliku od tih rigidnih stavova službenih agencija, strukovna se stajališta o HML-u, koja su analitička,

kritička, poduprta znanstvenim kliničkim dokazima, bitno razlikuju, dopuštajući usto i primjenu HML-a u svrhu prevencije bolesti, ali također, uz stroge uvjete ranog započinjanja terapije pri pojavi prvih vazomotoričkih tegoba, što nižom učinkovitom dozom, hormonima što sličnijima prirodnima, uz individualan pristup i dinamičko vaganje dobiti i rizika.<sup>2,3</sup>

Čimbenici koji utječu na odluku žene i liječnika o propisivanju i primjeni HML-a jesu kronološka dob žene, odmak od menopauze, klinički status (glavne tegobe), postojanje kontraindikacija i čimbenika rizika, njezine individualne potrebe i zahtjevi, način života, klimatski uvjeti, rasa i znanje liječnika.

U skladu s pregledom svih dostupnih radova i iskustava unatrag 20 godina učinci HML-a mogu se podijeliti na sigurno povoljne, moguće povoljne i nepovoljne, te na rizične. Povoljni učinci, moguće kontroverzije i rizici HML-a prikazani su u tablicama 1–3.

Današnji se stavovi i preporuke najviše temelje na rezultatima istraživanja u žena u tzv. ranoj menopauzi, tj. onih od pojave prvih simptoma i znakova promjene što nastupaju prosječno između 48. i 52. godine života pa sve do okvirno 60. godine života. Generalizirano, može se reći da se radi o dekadi od 50–60 godina jer je to u cijelom svijetu dobna skupina koja najviše koristi HML, a ne one starije od 60 godina, koje su pretežito obuhvaćene WHI-istraživanjem. Uz to, u toj su dobi jasno prisutne dobiti, a rizici su umanjeni.<sup>4</sup>

Podatci su dobiveni iz starosne skupine 50–59 godina iz WHI-ja i Nurses Health Study (NHS)<sup>5</sup>, a iskazani kao apsolutni rizik u 1000 žena tijekom pet godina, tj. na tzv. 5000 ženskih godina s viškom (+) ili umanjnim brojem (–) pojavnosti. Pojedine su pojavnosti prema učestalosti izražene i na 10.000 ženskih godina (tablica 4).

Rezultati nedvojbeno pokazuju da je ukupni rizik HML-a znatno manji u žena mlađe dobne skupine nego u starijih žena, što se nastoji protumačiti umanjnim bazičnim rizikom i boljim stanjem krvnožilnoga sustava. Rizici HML-a prikazani su u tablici 5.

#### ODNOS DOBROBITI I RIZIKA

Da je vrijeme započinjanja HML-a neobično važno za odnos dobiti i rizika, posebice za koronarne srčane bolesti (KSB), jasno se vidi iz praktički svih istraživanja.<sup>6–8</sup> Jasno proizlazi da u svim istraživanjima žene od 50–59 godina, koje su korisnice HML-a nemaju povišen rizik za KSB, nego se u njih najčešće iskazuje redukcija tih događaja. Rezultati najnovijeg istraživanja *The Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) pokazali su, također, da u te skupine dolazi do manje kalcifikacija koronarnih arterija i manje promjena u odnosu debljine njihove intime i medije, ali nisu svi dosegli značajnost.<sup>8</sup>

U danskom istraživanju u više od tisuću žena u dobi od 45–58 godina korisnice HML-a imale su jasnu redukciju osteoporozu, mortaliteta, srčane slabosti, infarkta miokarda, a bez povišenog rizika za moždani udar (MU), vensku tromboemboliju (VTE) ili karcinome.<sup>9</sup>

## MOŽDANI UDAR I VENSKA TROMBOEMBOLIJA

Rizik zadobivanja ishemijskoga MU-a podjednak je s estrogenskom (E) i estrogen + progestagenskom (EP) terapijom, a autori istraživanja WHI izračunali su da je ekstremno nizak u starosnoj skupini od 50–59 godina.<sup>10</sup>

VTE za EP u ukupnoj starosnoj skupini u WHI-ju (49–79 godina) ima omjer rizika (*risk ratio* – RR) = 2,0, a za E = 1,32, dok je za skupinu od 50–59 godina povišenje učestalosti nesignifikantno.<sup>4</sup> Niti u istraživanju WHI-ja niti u istraživanju *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) nema signifikantne razlike u smrtnosti između korisnica i nekorisnica HML-a, ali je ponovo u korisnica mlađih od 60 godina utvrđena znatna redukcija smrtnosti za oko 30%.<sup>10</sup>

I u velikoj metaanalizi koja je obuhvatila više radova s ukupno oko 16.000 žena, prosječne starosti oko 55 godina, utvrđena je 27%-tna redukcija smrtnosti u usporedbi s nekorisnicama.<sup>11</sup> Ti podatci učvršćuju dodatno spoznaju o tome da je HML vrlo sigurna opcija za mlađe postmenopausalne žene.

## RAK DOJKE

Rak dojke koji utjelovljuje glavni strah potencijalnih korisnica HML-a bio je prisutan u EP-skupini istraživanja WHI-ja s RR = 1,23, dok je u skupini žena bez uterusa koje su uzimale samo E, RR bio reduciran na 0,77 što je na rubu značajnosti, a posebice za žene koje su estrogenski HML uzimale prvi put, RR je iznosio 0,71 dosegivši značajnost umanjenja rizika u usporedbi sa ženama koje ne primjenjuju HML.<sup>12,13</sup> Valja naglasiti da je ukupni rizik, čak i uz EP-terapiju u WHI-ju u starih i debelih žena bio manji od jednoga promila (0,8), dok su rizici obolijevanja od raka dojke zbog debljine i konzumacije alkohola višestruko veći. U europskim studijama nema signifikantnog povišenja RR-a za rak dojke unutar 5 godina primjene, a tek se nakon toga očituje samo u pojedinima, što govori o važnosti izbora progestagena u EP-režimu HML-a. Što je on sličniji prirodnom progesteronu, to je njegov učinak na dojku povoljniji.

U svakom slučaju, HML se može klasificirati samo kao promotor, ali ne i kao inicijator raka dojke.<sup>2,14</sup> Poznat je i takozvani paradoksnu učinak estrogena na dojku, pa tako na početku terapije pri deprivaciji estrogena, može reducirati rak dojke indukcijom apoptoze karcinomskih stanica, a isto tako pozitivan učinak ima i prestanak dulje supstitucije estrogena. Zanimljivo je da je kasniji početak supstitucije estrogena povoljniji za smanjeno obolijevanje od raka dojke, što je posve suprotno od djelovanja HML-a na proces ateroskleroze i KSB gdje se najpovoljniji učinak postiže što ranijim početkom HML-a.

## RAK JAJNIKA

Na blago povišenje pojavnosti raka jajnika, koje je svoju značajnost dobilo samo zbog velikoga broja ispitanica, upozorilo je samo dansko prospektivno istraživanje, pri čemu je dvije godine nakon prestanka primjene rizik bio

TABLICA 4. Dobrobit hormonskoga menopausalnog liječenja (HML)

- koronarna srčana bolest uz EP\* = -0,9, a uz E\*\* = -3,8 slučaja
- mortalitet uz EP = -5,3 a uz E = -5 smrti
- frakture kostiju uz EP = -4,9, a uz E = -5,9 slučajeva
- rak dojke E = -4 u *Women's Health Initiative* (WHI), a -1,5 u *Nurses Health Study* (NHS)
- šećerna bolesti tipa 2 uz EP i E = -11 žena
- kolorektalni karcinom EP = -1,2 slučaja

TABLICA 5. Rizici hormonskoga menopausalnog liječenja (HML)

- ishemijski moždani udar EP = +1, a E = +1,2 slučaja
- venska tromboembolija uz EP = +5, a uz E = +2 slučaja
- rak dojke uz EP = +4 za *Women's Health Initiative* (WHI), a +6,8 za *Nurses Health Study* (NHS)

\* EP = estrogen i progestagen; \*\* E = estrogen

jednak onom u nekorisnica. Sva druga prospektivna ili randomizirana istraživanja nisu pokazala uvećani rizik, čak niti u nositeljica BRCA1 i BRCA2 genske mutacije.<sup>15,16</sup>

Žena s uterusom mora se koristiti oponiranom terapijom u obliku kontinuirano-kombiniranog EP-pripravka ili pak cikličkim pripravkom koji sadržava dodatak progestagena estrogenu u zamišljenoj drugoj fazi „ciklusa“ i to najmanje 12 dana, obično 14 dana, pa u nje nema povišenja rizika za rak endometrija. Veliko je finsko istraživanje u 250.000 tisuća korisnica HML-a pokazalo da se rizik raka endometrija nakon 3–5 godina primjene EP-terapije reducira čak za 76%, dok se nakon pet godina primjene cikličke terapije RR može blago povisiti.<sup>17</sup> Od ranije je poznato da se RR za rak karcinoma u žena s uterusom, koje uzimaju same estrogene više od 10 godina može popeti i na osam, tj. u tih su žena izgledi da obole od raka endometrija osam puta veći nego u nekorisnica HML-a. Niske doze estrogena samih, u kraćem razdoblju do dvije godine, ne povisuju incidenciju karcinoma endometrija.

## RAK DEBELOGA CRIJEVA I ADENOKARCINOM PLUĆA

U WHI-istraživanju iskazana je bitna redukcija rizika za rak debeloga crijeva uz EP-terapiju (RR = 0,63), dok uz samo estrogensko liječenje nije došlo do redukcije rizika. Povoljan je učinak bio izražen samo tijekom primjene terapije, da bi se rizik ubrzo po prestanku primjene EP-a izjednačio s onim u nekorisnica.<sup>1</sup>

Neznatno je povišen rizik obolijevanja od adenokarcinoma pluća u korisnica EP-terapije, tzv. „*non small cell*“ karcinoma i to posebice u starijih žena, pušačica i onih s izraženim rizicima za rak pluća.<sup>18</sup>

## UTJECAJ NA KOGNITIVNE FUNKCIJE I PREVENCIJA OSTEOPOROZE

Zanimljivo je djelovanje HML-a na kognitivne funkcije i demenciju koje, također, upućuje na bitnu razliku između ranoga i kasnoga započinjanja terapije. Naime, dok je pri ranijem započinjanju HML-a, između 50–55.

godine života došlo do boljeg očuvanja kognitivnih sposobnosti i umanjenja rizika staračke demencije, pri kasnijem je početku terapije, nakon 65. godine, u WHI-*Memory study*, došlo do akceleracije opadanja kognitivnih sposobnosti i povišenja relativnog rizika za demenciju.<sup>19</sup>

Kao što je to slučaj i pri prevenciji osteoporozе, čak i kratkoročna primjena HML-a u ranoj postmenopauzi, u prosječnoj dobi kontrole od 65 godina, upućuje na znatnu redukciju relativnog rizika slabljenja koncentracije, orijentacije i memorije. Nedvojbeno je dokazan povoljan učinak estrogena na održavanje koštane mase, prevenciju osteoporozе i osteoporotičkih fraktura. U WHI-istraživanju je pokazano da uz 5–7 godina EP-terapije ili E-terapije dolazi do znatne redukcije frakture kuka za 33–39%, vertebralnih fraktura za 35–38% i svih ostalih fraktura za 25–30%.<sup>4,20</sup>

Velik dio stručnih autoriteta drži da bi HML trebao biti prva i prirodna linija terapije osteoporozе i redukcije rizika frakture pa tek potom bifosfonati i slični lijekovi, međutim, regulatorne ga agencije preporučuju samo u simptomatskih žena s visokim rizikom za frakturu ili u onih koje ne toleriraju druge pripravke. Uvijek se u prilog preferiranju „bezopasne“ terapije bifosfonatima navode silne „opasnosti“ uporabe HML-a, dok se stvarna neželjena djelovanja drugih lijekova zaboravljaju. Tako, na primjer, bifosfonati uzrokuju gastrointestinalne tegobe, podižu relativni rizik obolijevanja od raka jednjaka (RR = 1,5), mogu uzrokovati tzv. staklenu kost i osteonekrozu čeljusti, dok stroncijev ranelat pojačava vazomotoričke tegobe kao i rizik za vensku tromboemboliju.

Veliku prednost primjene najprirodnije terapije za očuvanje koštane mase označuje činjenica da za povoljan učinak nisu potrebne velike, nego, dapače posve niske koncentracije estrogena. Osim toga, rezultat prevencije osteoporozе vidljiv je i održiv i do pet godina nakon prekida primjene HML-a.<sup>21</sup>

Estrogeni su jedini pripravci koji imaju i pozitivan učinak na vazomotoričke tegobe, urogenitalnu atrofiju i usporivanje ateroskleroze, a djeluju na svim lokacijama skeleta s podjednakim učinkom na spužvastu i kompaktnu kost te na one u niskom i visokom riziku gubitka koštane mase. Dokazano je, također, pozitivno djelovanje na očuvanje koštane mase selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM), kao što su to raloksifen, bazedoksifen i lasofoksifen, ali je njihov nedostatak pojačavanje vazomotoričkih tegoba i porast rizika za VTE.<sup>2</sup>

Pri procjeni potrebe i vrste liječenja osteoporozе valja uzeti u obzir, tzv. FRAX-model koji preporučuje SZO, a koji, uzimajući u obzir različite varijable rizika, upozorava na 10-godišnju vjerojatnoću frakture. Važno je napomenuti da je uz svaku terapiju osteoporozе potreban određeni unos kalcija i vitamina D.

#### UROGENITALNA ATROFIJA

Urogenitalna atrofija česta je neugodna posljedica manjka estrogena, a očituje se suhom rodnicom oštećene stijenke, sklonom upalama, posljedičnim dispareuničnim tegobama te tegobama donjega dijela urinarnog susta-

va, posebice mjehura, koje se prikazuju kao povećanje frekvencije mokrenja, potreba za noćnim mokrenjem i početno nevoljno otjecanje urina. Žene se često sustežu pritužbi na posljedice urogenitalne atrofije jer te tegobe spadaju većim dijelom u intimnu sferu. Osrednja dozaža HML-a na način da djeluje sustavno obično je u većem postotku učinkovita u sprječavanju ili liječenju simptoma i znakova urogenitalne atrofije (UGA), ali je najučinkovitije lokalno liječenje vaginaletama ili kremama koje sadržavaju estradiol. U usporedbi s placebom u studiji na 1612 bolesnice došlo je do 85,5%-tnog poboljšanja stanja rodnice, kao i 60%-tne redukcije urinarnih tegoba nakon 2–4 mjeseca lokalne terapije.<sup>22</sup>

#### POBOLJŠANJE UKUPNE KVALITETE ŽIVOTA

Nedvojbeno je da takvo liječenje vodi poboljšanju seksualnog života i potreba para. Iz WHI-istraživanja, kao i iz HERS-a, proizlaze pokazatelji povoljnog učinka HML-a na redukciju rizika za šećernu bolest tipa 2 (ŠBT2), a posebice je u žena od 50–59 godina procijenjena dobit u smislu 11 slučajeva ŠBT2 manje na 1.000 korisnica HML-a tijekom pet godina kako za EP, tako i za E-liječenje.<sup>4</sup>

Što se tiče glavnih simptoma u postmenopauzi (vazomotoričkih tegoba, nervoze, poremećaja sna, slabijeg raspoloženja, smanjene dnevne aktivnosti, tegoba s mišićima i zglobovima, potpuno je jasno da su za to estrogeni jedini pravi lijek s vrlo visokim i sigurnim učinkom.<sup>2</sup> U velikim se istraživanjima u simptomatskih korisnica HML-a jasno dokazuje da ta terapija poboljšava ukupnu kvalitetu života otklanjajući valove vrućine, poboljšavajući spavanje, raspoloženje i spolnu funkciju.<sup>23</sup> Estrogeni štite metabolizam vezivnoga tkiva, posebice kolagena i elastina. Tako se učinak HML-a povoljno odražava na matriks kostiju, mediju arterijske stijenke, intervertebralne diskove te kožu i kosu kao i na redukciju rizika za očnu mrežu.<sup>2</sup>

#### HRVATSKI KONSENZUS O HORMONSKOM MENOPAUZALNOM LIJEČENJU

Recentne tendencije HML-a temelje se na analitičkom, kritičkom pristupu rezultatima temeljnih, vrijednih istraživanja uz kliničku kategorizaciju dobiti i rizika. Terapija se treba temeljiti na hormonima što sličnijima prirodnim, preporučuje se niska, ali učinkovita dozaža, transdermalna primjena HML-a nosi manji rizik za VTE, ali nije tako učinkovita u korekciji lipidograma pa se preporučuje starijima s eventualno povišenim rizikom. Vrlo je pogodna kombinacija blokade endometrija IUD-uloškom koji lokalno izlučuje progesteron levonorgestrel pa se takvoj korisnici mogu davati, kao da nema uterus, sami estrogeni što se pokazalo najboljom i najmanje rizičnom terapijom. Neobično je važna i lokalna terapija urogenitalne distrofije, koja ostvaruje pozitivne učinke bez znatnijega sistemnog djelovanja. U najnovijem se razdoblju pojavljuje kombinacija SERM-a i E-liječenja, tzv. tkivno selektivni kompleks (TSEC) koji bi teoretski mogao reducirati RR raka dojke korisnica HML-a. Posljednji Hrvatski konsenzus potpuno

je usklađen sa stavovima strukovnih organizacija Internacionalnoga društva za menopauzu (IMS), Europskoga društva za menopauzu i andropauzu (EMAS) te Sjevernoameričkoga društva za menopauzu (NAMS), koji indikacije za HML vide u svih žena u klimakteriju i postmenopauzi, a koje imaju vazomotoričke tegobe, osteopeniju/osteoporozu, urogenitalnu atrofiju i koje su ušle u preranu ili ranu menopauzu te za prevenciju bolesti uz jasne uvjete ranoga započinjanja terapije, stalne kontrole i vaganja odnosa dobrobiti i rizika.<sup>2-4</sup>

#### ZAKLJUČAK

Dobrobit hormonskoga menopauzalnog liječenja (HML) znatno premašuje rizik primjene, konkretni su mu ciljevi i liječenje tegoba te prevencija bolesti. U kliničkoj praksi nužno je rukovoditi se temeljnim postupnikom liječenja, što podrazumijeva rani početak terapije, pri-

mjenu niskih doza, uporabu prirodnih steroida, te individualan pristup svakoj korisnici uz dinamičko vaganje dobrobiti i rizika redovitim godišnjim kontrolama. Najvećim se dijelom radi o skupini žena od pojave prvih simptoma oko 50. godine pa do njihove 60. godine, ali ako se žena tijekom cijeloga tog vremena koristi HML-om, uz uredne nalaze kontrola, tada nema medicinske prepreke nastaviti s primjenom niskih doza uz redovitu kontrolu i do 65. godine života. Rizičnima je jasno potreban pojačani nadzor, a sve korisnice valja uputiti o važnosti prirodnih postupaka psihofizičkog održavanja i usporivanja starosti, kao i jasno ih informirati o alternativama za HML. I od regulatornih se agencija, kojima obično treba dosta vremena za promjenu ili modifikaciju stavova, očekuju manje restriktivni stavovi, za što ima mnogo znanstvenih argumenata, jer postoji opasnost od nanošenja zdravstvene štete posrednim uskraćivanjem hormonskoga menopauzalnog liječenja.

### *Hormonal therapy in climacteric and postmenopausal women: benefits and risks*

**SUMMARY** Menopausal hormone therapy (MHT) has always been the matter of uncertainty and dispute. Even today, despite ample scientific and clinical evidence, there are still significant differences in recommendations and indications for MHT between regulatory agencies and professional societies. The relief of menopausal symptoms, maintenance of the bone mass and connective tissue, prevention of urogenital atrophy, beneficial effects on sexuality, reduction of risk for colon cancer and cataract, reduction of atherosclerosis development, reduction of general mortality and improved quality of life are undisputable benefits of MHT, particularly in women aged 50 to 60 who are in the early menopausal period. The main risks of MHT are breast cancer and venous thromboembolism, which are rare, and ischemic stroke, which is very rare. Contemporary principles of MHT include early start of therapy, use of hormones as similar as possible to naturally occurring hormones, low doses, individualisation of treatment and regular check-ups, including calculation of risk/benefit ratio.

**KEY WORDS** climacteric; hormone replacement therapy; postmenopause

#### LITERATURA

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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):321-33.
- Sturdee DW, Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011;14(3):302-20.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242-55.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):1-66.
- Zhang SM, Manson JE, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Lee IM. Use of oral conjugated estrogen alone and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):524-9.
- Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, et al. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause*. 2011;18(9):943-50.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(4):363-6.
- Kronos Early Estrogen Prevention Study. [www.keepstudy.org/news/index.cfm](http://www.keepstudy.org/news/index.cfm)
- Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-77.
- Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009;122(11):1016-1022.e1.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, 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):3243-53.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
- Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):255-64.
- Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009;302(3):298-305.
- Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):83-8.
- Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1197-204.
- Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Estrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9697):1243-51.
- Martin KA, Barbieri RL. Postmenopausal hormone therapy: Benefits and risks. UpToDate, 2013.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, 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):1729-38.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(1):25-54.
- Šimunić V, Banović I, Ciglar S, Jeren L, Pavičić Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(2):187-97.
- Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: WISDOM the randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1190.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Srećko Ciglar, dr. med.  
Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica „Sv. Duh“  
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb  
E-mail: srecko.ciglar@gmail.com; Telefon: +385 1 3712 137