

Hormonska nadomjesna terapija u postmenopauzi

Kobeščak, Katarina Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:642950>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Marija Kobeščak

HORMONSKA NADOMJESNA TERAPIJA U POSTMENOPAUZI

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Katarina Marija Kobeščak

HORMONSKA NADOMJESNA TERAPIJA U POSTMENOPAUZI

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u _____, pred povjerenstvom

u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Tea Štimac, dr. med.
2. doc. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.
3. doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

Rad sadrži 42 stranice, 2 tablice, 52 literaturna navoda.

Zahvala i posveta

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Sanji Klobučar Majanović, dr. med. na suradnji, strpljenju i svim savjetima. Hvala na pomoći tijekom pisanja ovog rada, ali i za poticaj i priliku da pišem o onome što me zanima.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama koji su ovih 6 godina oplemenili divnim uspomnama. Hvala vam na međusobnoj potpori, učenju i pomoći. Uz vas je 6 godina malo.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj velikoj obitelji što su uvijek uz mene! Osobito Doroteji i Karlu.

Najveća zahvala mojim roditeljima na pružanju neizmjerne ljubavi i bezuvjetne podrške. Hvala vam mama i tata za sva odricanja, ohrabrenja i povjerenje. Vi ste moj uzor i motivacija stoga ovaj rad posvećujem vama.

Sadržaj

1. UVOD.....	9
2. SVRHA RADA	10
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	10
3.1. POSTMENOPAUZA.....	10
3.1.1. STARENJE JAJNIKA I PUT KA MENOPAUZI	11
3.1.2. ENDOKRINOLOŠKE KARAKTERISTIKE POSTMENOPAUZE	12
3.1.3. SIMPTOMI I RIZICI U POSTMENOPAUZI.....	14
3.2. HORMONSKA NADOMJESNA TERAPIJA.....	16
3.2.1. VRSTE HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE.....	17
3.2.1.1. ESTROGENSKA NADOMJESNA TERAPIJA	18
3.2.1.2. GESTAGENSKA NADOMJESNA TERAPIJA	19
3.2.1.3. ESTROGENSKO-PROGESTERONSKA NADOMJESNA TERAPIJA	20
3.2.1.4. ANDROGENI U HORMONSKOJ NADOMJESNOJ TERAPIJI	20
3.2.1.5. SERM U HORMONSKOJ NADOMJESNOJ TERAPIJI	20
3.2.2. NAČIN PRIMJENE HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE	21
3.2.3. DOZIRANJE HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE.....	22
3.3. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE	23
3.4. TRAJANJE LIJEČENJA HORMONSKOM NADOMJESNOM TERAPIJOM.....	25
3.5. DOBROBITI I RIZICI HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE.....	25
3.5.1. DOBROBITI LIJEČENJA HORMONSKOM NADOMJESNOM TERAPIJOM	26
3.5.1.1. VAZOMOTORNE TEGOBE.....	26
3.5.1.2. UROGENITALNA ATROFIJA	27
3.5.1.3. ŠEĆERNA BOLEST	28
3.5.1.4. OSTEOPOROZA	29
3.5.1.5. KARDIOVASKULARNI SUSTAV	29
3.5.1.6. DEMENCIJA	30
3.5.2. RIZICI LIJEČENJA HORMONSKOM NADOMJESNOM TERAPIJOM	30
3.5.2.1. RAK DOJKE	30
3.5.2.2. RAK ENDOMETRIJA.....	31
3.5.2.3. VENSKA TROMBOEMBOLIJA.....	31
3.5.2.4. MOŽDANI UDAR	32
3.5.2.5. BOLEST ŽUČNJAKA.....	32

4. RASPRAVA	33
5. ZAKLJUČAK	35
6. SAŽETAK	36
7. SUMMARY	37
8. LITERATURA.....	37
9. ŽIVOTOPIS	42

Popis skraćenica i akronima

AB - Alzheimerova bolest

ACA –American Cardiac Association

ACTH – adrenokortikotropni hormon (eng. *Adrenocorticotropic Hormone*)

ATK – anatomska terapijska klasifikacija

BMS – British Menopause Society

CEE – konjugirani konjski estrogen (eng. *Conjugated Equine Estrogen*)

CPA – ciproteron acetat

DHEA – dehidroepiandrosteron

DHEAS – dehidroepiandrosteron-sulfat

E2 – estradiol

E3 – estriol

ELITE – Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol

EMAS – European Menopause and Andropause Society

ENT – estrogenska nadomjesna terapija

EPNT – estrogensko-progesteronska nadomjesna terapija

ER – estrogenski receptor

FSH – folikul-stimulirajući hormon

GH – hormon rasta (eng. *Growth Hormone*)

HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement *Study*

HNT – hormonska nadomjesna terapija

HOPE – Women's Health, Osteoporosis, Progestin Estrogen Study

IMS – International Menopause Society

KEEPS – Kronos Early Estrogen Prevention *Study*

KVB – kardiovaskularna bolešt

LH – luteinski hormon

MPA – medroksiprogesteron

NAMS – North American Menopause Society

NETA – noretisteron acetat

NHS – Nurses' Health *Studies*

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

RR – relativni rizik

SERM – selektivni modulatori estrogenskih receptora (eng. *Selective Estrogen Receptor Modulators*)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (eng. *Sex Hormone Binding Globulin*)

SWAN – Study of Women's Health Across the Nation

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

UGA – urogenitalna atrofija

VTE – venska tromboembolija

WHC – Women's Health Concern

WHI – Women's Health Initiative

1. UVOD

Životni vijek čovječanstva se produžio. Žene u svijetu u prosjeku žive oko 85 godina, u Hrvatskoj oko 78 godina. Fiziološkim procesom starenja zbivaju se brojne promjene te organi gube svoju dotadašnju funkciju. Tako i jajnik koji je važan organ za sintezu spolnih hormona i sposobnost reprodukcije žene. Oko 50. godine života funkcija jajnika kao spolne žlijezde prestaje i žena gubi fertilitet, ulazi u razdoblje postmenopauze koje karakterizira ubrzano starenje i razvoj štetnih posljedice zbog deficita hormona. U postmenopauzi razina steroidnih hormona smanji se za više od pola, osobito estrogena i progesterona. S godinama postmenopauze i procesom prirodnog starenja smanjuje se kvaliteta života i raste rizik razvoja metaboličkih i malignih bolesti. (1) Suvremenoj medicini cilj je pomoći postmenopauzalnim ženama u smanjenju tegoba koje menopauza donosi i sprečavanju dugoročnih posljedica poput osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti, a najučinkovitija terapija je primjena hormonske nadomjesne terapije (HNT). HNT dokazano poboljšava kvalitetu života i pozitivno djeluje na brojna tkiva i organe. (2) No, često su žene neodlučne i rezervirane prema takvom obliku liječenja, dok opet neka druga istraživanja pokazuju kako se HNT koristi bez jasnih indikacija. Stoga je potrebno prije indiciranja ili odbijanja uvođenja HNT-e svakoj ženi pristupiti kao „jedinki za sebe“, odmjeriti dobrobiti i rizike primjene HNT-e. Ukoliko se indicira primjena HNT-e postoje različiti oblici pripravaka, u različitim dozama i s različitim putem primjene. Može se primijeniti samo estrogenska nadomjesna terapija (ENT), ako je to dovoljno, ili kombinirana HNT, a mogu se dodati i androgeni ili drugi hormoni ukoliko je potrebno. Ako žena ima izražene postmenopauzalne tegobe, a HNT je kontraindicirana tada joj treba savjetovati alternativne lijekove za ublažavanje tegoba. Prilikom primjene HNT-e učinak terapije i samu pacijenticu potrebno je pratiti redovitim kontrolama i odmjeravati koristi i rizike primijenjene terapije.

Zajedno s pacijenticom liječnik treba odlučiti kada je vrijeme za početak uzimanja HNT-e, ali i kada je vrijeme da se s istom prestane. Cilj je sretna i zadovoljna žena s očuvanom kvalitetom života u postmenopauzi, a u tome veliku ulogu igra HNT. Treba težiti razvoju molekularne dijagnostike i farmakogenomike kako bi svaka žena dobila kompletan individualiziran pristup s točnom procjenom individualnog rizika i odgovarajućom strategijom liječenja.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je pregled literature na temu hormonske nadomjesne terapije u postmenopauzi budući je iz godine u godinu sve veći udio ženskog stanovništva u postmenopauzi koja sa sobom donosi različite simptome, tegobe i posljedice. Cilj je prikazati mogućnosti liječenja i prevencije tegoba koje se javljaju u tom izazovnom razdoblju za žene kroz pregled postojećih činjenica o HNT-i u postmenopauzi; od oblika pripravaka, doza, načina primjene, indikacija i kontraindikacija, dobrobiti i rizika te tako dati uvid liječnicima, ali i pacijenticama o značenju HNT-e u postmenopauzi.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. POSTMENOPAUZA

Postmenopauza je razdoblje života žene koje nastupa nakon menopauze. Menopauza se određuje retrogradno, odnosno nakon što prođe 12 mjeseci amenoreje. (3) Medijan nastupa menopauze je oko 50. godine života, a određen je genetski. Jedini dokazani čimbenik koji utječe na nastup menopauze je pušenje pa tako u žena koje puše menopauza počinje do 2 godine ranije nego li u onih koje ne puše. Ako menopauza nastupi prije 40. godine života radi se o prijevremenoj menopauzi, a ako nastupi nakon 55. godine života radi se o kasnoj menopauzi. (4) Same endokrinološke, biološke i kliničke promjene koje nagovještaju nastup menopauze započinju dvije do osam godina prije posljednje menstruacije, a to razdoblje

nazivamo perimenopauzom te obuhvaća još 5 godina postmenopauze. (5) Postmenopauza je fiziološki proces starenja, osim ukoliko nije uzrokovana jatrogeno (npr. kemoterapijom, histerektomijom, ooforektomijom). Do 70. godine života govorimo o ranoj postmenopauzi, a nakon 70. godine života o kasnoj postmenopauzi ili seniju. Klimakterijem nazivamo čitavo razdoblje od pada ovarijske funkcije do senija.

Kako je životni vijek ljudi sve duži, a u Hrvatskoj on iznosi oko 78 godina za žene, jasno je kako žene provedu trećinu života u postmenopauzi.

3.1.1. STARENJE JAJNIKA I PUT KA MENOPAUIZI

Za razliku od muških spolnih stanica koje se svakodnevno obnavljaju i sazrijevaju, ženske spolne stanice fiksnog su broja koji se tijekom života postupno smanjuje. U vrijeme rođenja žensko dojenče ima oko 1 do 2 milijuna oocita, a nakon 30. godine taj broj pada na oko 100000 oocita. Kako žena stari tako proces sazrijevanja jajnih stanica postaje sve insuficijentniji uz kontinuirani gubitak funkcionalnih oocita pa tako pada i reproduksijska sposobnost žene sve do menopauze kada ne preostane niti jedna funkcionalna oocita. (6)

Desetak godina prije posljednje menstruacije funkcionalnih oocita sve je manje. Broj funkcionalnih oocita proporcionalan je vrijednostima anti-Mullerovog hormona i inhibina jer su oni produkt granulosa stanica. Zbog smanjenja broja folikula, funkcionalnih oocita i funkcije jajnika dolazi do hormonskih nestabilnosti. Ciklusi postaju nepravilni, anovulatorni, isprva su kraćeg trajanja, a kasnije produljenog – oligomenoreja. Uz disfunkcijska krvarenja razvijaju se patološke promjene endometrija. Javljaju se i klinički znakovi poput valunga vrućine, noćnog znojenja, promjena raspoloženja itd. Ovo razdoblje hormonskih nestabilnosti naziva se prijelaznim razdobljem ili menopauzalnom tranzicijom. Karakteristične su visoke razine FSH zbog sve manje proizvodnje inhibina A i B, a niske razine estradiola. (7) Kako je izlučivanje

ženskih spolnih hormona regulirano osi hipotalmus-hipofiza-jajnik očekivano je kako prestankom folikulogeneze i menopauzom dolazi do povišenja gonadotropina. Isprva raste samo razina FSH, do 15 i.j./L, a kasnije i LH.

Uz to, mijenja se aktivnost estradiola i testosterona jer se oni prenose cirkulacijom vezani na globulin koji prenosi spolne hormone (SHBG), a njegova koncentracija opada sa starenjem.

Neravnoteža gonadotropina i spolnih steroida dovodi do psiho-neuro-endokrinoloških sindroma.

3.1.2. ENDOKRINOLOŠKE KARAKTERISTIKE POSTMENOPAUZE

Godinu dana nakon posljednje menstruacije započinje razdoblje postmenopauze. U postmenopauzi ovarij prestaje s izlučivanjem estrogena pa je glavni cirkulirajući estrogen estron. Estron potječe prvenstveno od adrenalno izlučenog androstendiona, a djelomično i iz ovarija, koji se putem aromataze u lipidnom tkivu i endometriju konvertira u estron. Stoga je u pretilih žena koncentracija estrona viša. (8)

Iako se razina estrogena s godinama smanjuje, razina testosterona ostaje održana. Tome je tako zato što povišene vrijednosti gonadotropina zbog izostanka negativne povratne sprege dovode do kontinuiranog lučenja androgena iz jajnika.

Dakle u postmenopauzi karakteristične su visoke vrijednosti FSH i LH, snižene vrijednosti estradiola i progesterona te održane vrijednosti testosterona. (7)

Laboratorijski nalaz koji potvrđuje da je žena u postmenopauzi je FSH viši od 30 i.j./L.

U postmenopauzi dolazi do endokrinoloških promjena središnjeg živčanog sustava, ovarija, nadbubrega i masnog tkiva. Poremećena je i promijenjena sinteza hormona, razina slobodnih

i vezanih hormona u cirkulaciji, razina i funkcija receptora pa se mijenja aktivnost pojedinih hormona. (4)

Endokrinološke promjene u središnjem živčanom sustavu najistaknutije su prve dvije do tri godine postmenopauze kada je razina gonadotropina izrazito visoka, a razina hormona rasta (GH) u padu. Nakon 65. godine njegova razina je za trećinu niža nego li prije 25 godina. Samim time dolazi do gubitka mišićne i koštane mase, a povećanja udjela masnog tkiva i preraspodjele prema abdominalnoj masti. Osim promjena u razinama gonadotropina i GH, dolazi i do promjena u razini adrenokortikotropnog hormona (ACTH). S godinama razine ACTH bivaju sve manje pa je poremećena noćna sekrecija melatonina i prolaktina kao i regulacija nadbubrežnog izlučivanja kortizola. (4)

Osim endokrinoloških promjena u središnjem živčanom sustavu dolazi i do promjena u endokrinološkoj funkciji jajnika. Starenjem funkcija jajnika slabi. Određivanjem razina estradiola, inhibina A i B, aktivina A, anti-Mullerovog hormona i neizravno FSH može se odrediti stupanj funkcije jajnika. U postmenopauzi, kako su svi folikuli istrošeni, jajnik više ne proizvodi estradiol i progesteron pa su njihove koncentracije u serumu minimalne. Upravo snižena razina estradiola u postmenopauzi predstavlja glavni uzrok poremećaja i kliničkih promjena. Iako je razina estrogena iz jajnika snižena, razina androgena iz jajnika je održana zbog visokih koncentracija LH, (4) ali u većine žena u postmenopauzi sveukupna razina androgena je smanjena. Hipoandrogenizam se očituje smanjenjem dlakavosti, padom libida, otežanom koncentracijom i pamćenjem te umorom.

Manji udio žena imaće povišene androgene, uglavnom su to one sa sindromom policističnih jajnika. (4)

Do endokrinoloških promjena dolazi i u nadbubrežnoj žlijezdi. Nadbubrežna žlijezda sintetizira i izlučuje nekoliko vrsta hormona. U kori nadbubrežne žlijezde sintetiziraju se DHEA, DHEAS, testosteron, androstendion, kortizol. U postmenopauzi očituje se pad proizvodnje svih navedenih hormona osim kortizola. Vrijednosti kortizola starenjem rastu za 15 do 20%. (9)

Važan endokrinološki organ u postmenopauzi postaje masno tkivo. Kao što je već rečeno, u postmenopauzi ono postaje glavno mjesto sinteze estrogena jer se u njemu androstendion konvertira u estron. Osim te funkcije ono služi i sintezi testosterona te leptina. (10)

Razlikujemo ginoidnu distribuciju masti i androidnu. Ginoidnu distribuciju potiču estrogeni, a androgenu androgeni hormoni. Ako je opseg struka i bedra veći od 85 tada se radi o androidnoj preraspodjeli koja povećava mogućnost razvoja hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, raka dojke i endometrija. (9)

3.1.3. SIMPTOMI I RIZICI U POSTMENOPAUI

Zbog niza hormonskih promjena koje nastaju u postmenopauzi dolazi i do kliničkih promjena. Pojedini simptomi jave se već u doba perimenopauze i nastavljaju se u prvim godinama postmenopauze pa ih nazivano ranim ili akutnim simptomima.

Rani simptomi postmenopauze su vazomotorni simptomi poput valunga odnosno iznenadnih valova vrućine, noćnog znojenja, glavobolja, palpitacija, zatim psihički simptomi poput promjena raspoloženja, razdražljivosti, depresije, zaboravljivosti, pada libida, otežanog pamćenja te estetski kao što su gubitak dlakavosti, suha koža, bore. Čak 80% žena u postmenopauzi žali se na valunge koji traju 3-4 minute, a karakterizira ih vrućina i znoj osobito lica i gornjeg dijela trupa. Često se pojavljuju noću pa ometaju san, a tada se nazivaju noćnim znojenjem. Čak polovica žena u postmenopauzi ima probleme sa spavanjem. (6) Tome je tako

zato što niske razine estrogena, melatonina i progesterona čine san površnim i kratkotrajnim pa izostaje kvalitetan dubok san.

Nakon 5 godina jave se srednjoročne posljedice kao što su urogenitalne promjene poput urogenitalne atrofije koju razvije preko 80% žena u prvih 5 godina od posljednje menstruacije, dispareunije, poremećaja mokrenja (dizurija, nikturija, urinarna i koitalna inkontinencija) napreduju promjene na koži, ali nastupaju i problemi sa zglobovima. U postmenopauzalnim godinama smanjeno je vaginalno podmazivanje zbog smanjenja protoka krvi u tim organima pa nastaje dispareunija. Kako je epitel vagine i vulve ovisan o estrogenu, nedostatak tog hormona dovodi do njihove atrofije pa nastaje atrofični vaginitis. Zbog nedostatka estrogena koža gubi na debljini, elastičnosti i vlažnosti pa zbog toga nastaju bore. (11)

Kasnije se jave kasne ili kronične posljedice, a to su kardiovaskularne bolesti, osteoporozu, problemi sa zubima i osjetilima te senilna demencija. Nedostatak estrogena i androgena ima negativan utjecaj na kognitivne funkcije mozga jer oni imaju modulirajuću ulogu u hipokampusu. (11)

U postmenopauzi sve je brže napredovanje kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze. Njihovo napredovanje najbrže je u ranoj postmenopauzi, prvih pet godina, a 10 godina nakon posljednje menstruacije 50% žena razvije koronarnu srčanu bolest ili generaliziranu osteoporozu. (12) Kako je u postmenopauzi gubitak koštane mase ubrzan, važno je s kakvom kvalitetom koštanog sustava žena ulazi u postmenopauzu. (13)

Nedvojbeno je činjenica da kvaliteta života pada s brojem godina. Dodatno je narušavaju čimbenici nezdravog načina života kao što su pušenje cigareta, debljina, alkoholizam, neprimjerena prehrana, tjelesna i intelektualna neaktivnost. Ozbiljan čimbenik rizika za venske i arterijske tromboze te za rak dojke i endometrija u postmenopauzi je debljina, a u

postmenopauzi žena se u prosjeku udeblja do 10 kilograma. Osobito je rizična androidna pretilost. (12)

Dakle, brojne promjene koje se događaju u postmenopauzi predstavljaju rizične čimbenike zdravlju i dovode do ozbiljnih stanja i posljedica pa je kvaliteta životna znatno narušena. Kako se životni vijek produljio i žena trećinu života provede u postmenopauzi potrebno je poboljšati kvalitetu života, a ne samo produljiti nekvalitetni život. (12)

3.2. HORMONSKA NADOMJESNA TERAPIJA

HNT primjenjuje se u razdoblju perimenopauze i postmenopauze kako bi se smanjile tegobe i spriječile kasne posljedice smanjene razine estrogena i hormonskih promjena koje se događaju u perimenopauzalnom i postmenopauzalnom razdoblju. Ona može biti postmenopauzalna kombinirana estrogensko-progesteronska nadomjesna terapija (EPNT) ili samo estrogenska nadomjesna terapija (ENT), a može se primjenjivati sistemski (oralno ili transdermalno) ili lokalno.

Hoće li HNT djelovati i smanjiti tegobe i posljedice uvelike ovisi o periodu kada se započne s terapijom. Da bi ona koristila treba se započeti u razdoblju perimenopauze ili rane postmenopauze (prve dvije do tri godine). Jedino se pravovremenim započinjanjem HNT-e može postići povoljan učinak HNT-e na simptome postmenopauze, očuvanje kvalitete kostiju i UGA. Ako se s primjenom HNT započne 5 godina nakon menopauze učinkovitost liječenja je upitna zato što je tada broj estrogenskih receptora (ER) smanjen pa se to smatra kasnim početkom liječenja HNT-om. (12)

U Hrvatskoj je 92% korisnica HNT-e mlađe od 60 godina, a 85% ih započinje HNT-u u perimenopauzi. (12)

Pravovremeni početak HNT-e, odnosno početak liječenja u perimenopauzalnom razdoblju i niska doza što prirodnijih hormona rezultira povoljnim odgovorima na terapiju i zanemarivim rizicima primjene iste.

U današnje doba postoje razne vrste pripravaka HNT-e u različitim dozama, s različitim načinom primjene i različitim indikacijama stoga odabir terapije treba biti individualan, onaj koji najbolje odgovara pacijentici s najviše dobiti i najmanje rizika.

3.2.1. VRSTE HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE

U HNT koriste se različiti lijekovi ovisno o odabiru estrogena, gestagena te njihovoj dozi u pripravku. HNT može se provesti samo estrogenima, samo gestagenima, kombinacijom estrogena i gestagena ili selektivnim modulatorima estrogenih receptora.

U anatomske-terapijske klasifikaciji nalaze se svi lijekovi koji se u Republici Hrvatskoj koriste u HNT-i. Prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Anatomske-terapijske klasifikacije lijekova koji se koriste u RH kao HNT

ATK klasifikacija lijekova: G03C, G03D, G03F
G03C Estrogeni
G03CA Prirodni i polusintetski estrogeni
estradiol – Estradot, Estrofem, Lenzetto, Linoladiol, Vagifem

G03D Progestageni

G03DA Derivati pregnana

medroksiprogesteron (MPA) – Provera

progesteron – Crinone, Utrogestan

G03DB Derivati pregnadiena

didrogesteron – Duphaston

dienogest – Visanne

G03F Kombinacije estrogena i progestagena

G03FA Kombinacije estrogena i progestagena

estradiol+noretisteron – Activelle

estradiol+didrogesteron – Femoston conti

estradiol+drosiprenon – Angeliq

G03FB Sekvencijski pripravci

estradiol+noretisteron – Novofem, Sequidot, Trisequens

estradiol+didrogesteron – Femoston

3.2.1.1. ESTROGENSKA NADOMJESNA TERAPIJA

Estrogeni se u HNT koriste od 1930. godine. (14) Koriste se prirodni i sintetski estrogeni. Od prirodnih estrogena najprimjenjivaniji su: estradiol, estron, estriol i CEE, a od sintetskih: etinil estradiol, mestranol, kvinestrol i etilstilbestrol. Mogu se primijeniti peroralno, transdermalno ili lokalno. Sintetski estrogeni nisu preporučljivi zbog mogućih nuspojava poput hiperkoagulabilnosti i poremećaja metabolizma ugljikohidrata. Stoga se prvenstveno koriste prirodni estrogeni, a najčešće 17 β -estradiol. 17 β -estradiol ima prednost pred CEE zato što je

bioidentičan estrogenu sintetiziranom u jajnicima. (9) Prirodni estrogenu poput estradiola i estrona, peroralno primijenjeni, metaboliziraju se u jetri u estron. (14) ENT ima važnu ulogu za žene s manjkom estrogenu, a to su žene reproduktivske dobi s kroničnim anovulacijama, žene s prijevremenom menopauzom, žene u klimakteriju i postmenopauzi. Većina negativnih događaja povezana je s razinom estrogenu ispod 50 pg/ml. (12)

Dokazani je učinak estrogenu na različite stanice, tkiva i organe. Oni imaju pozitivan učinak na neurosekreciju i funkciju mozga, usporavaju starenje kože, održavaju zdravlje kosti, utječu na proliferaciju i rast tkiva dojke, utječu na rast i diferencijaciju spolnih organa, potiču vazodilataciju, sprečavaju UGA, zaštitno djeluju na kardiovaskularni sustav, povoljno djeluju na sastav tijela (mišići i masno tkivo).

ENT osobito je učinkovita u smanjenju valunga što je dokazano meta-analizom koja je sadržavala 24 eksperimenta u kojima je preko 3000 žena u postmenopauzi uzimalo ENT te su im se tegobe smanjile za 75%. (15)

ENT može se primjenjivati ciklički kroz 21 dan ili kontinuirano 28 dana.

3.2.1.2. GESTAGENSKA NADOMJESNA TERAPIJA

Gestageni su sintetski progesteroni. Njihov značaj je u antagonističkom djelovanju estrogenu na endometrij pa sprečavaju hiperplaziju endometrija i smanjuju rizik nastanka tumora endometrija. (14) Dijelimo ih u derivate progesterona, derivate nortestosterona i derivate spironolaktona. (2) U primjeni su najzastupljeniji derivati progesterona MPA i CPA. MPA je najbolje istražen u studijama WHI u kojima je konstatirano njegovo protektivno endometrijsko djelovanje, ali i potencirajući učinak na razvoj kardiovaskularnih oboljenja i tumora dojke. (16)

Derivati nortestosterona i hidroksiprogesterona razlikuju se u potentnosti pa se derivati nortestosterona koriste u nižim dozama zbog veće potentnosti prema progesteronskim

receptorima. Gestageni imaju različit učinak na kardiovaskularni sustav pa tako na primjer MPA potencira pojavu VTE dok kod drugih derivata progesterona takav učinak nije uočen. U eksperimentalnim studijama NETA nije blokirao povoljno djelovanje estrogena prema aterosklerozi, ali MPA je. Također je primijećeno kako kombinacija MPA i CEE povisuje rizik nastanka karcinoma dojke. U žena u kojih je estrogen kontraindiciran 10 mg MPA dnevno može imati dobar efekt na smanjenje tegoba, osobito valunga. (14)

3.2.1.3. ESTROGENSKO-PROGESTERONSKA NADOMJESNA TERAPIJA

U žena koje nisu histerektomirane preporučuje se kombinirana terapija estrogenima i gestagenima upravo zbog povoljnog učinka gestagena na endometrij. EPNT može biti sekvencijska (imitira mjesečni ciklus) ili kontinuirano-kombinirana (sprečava mjesečna krvarenja). Za žene u perimenopauzi najbolji je sekvencijski oblik primjene hormona, a kontinuirano kombinirana terapija preporučuje se ženama koje su u postmenopauzi barem godinu dana kako bi se izbjegle interakcije s endogeno sintetiziranim estrogenima u vrijeme perimenopauze i posljedična nepravilna krvarenja. U starijoj dobi sekvencijska terapija pokazala je veći broj nuspojava za razliku od kontinuirane-kombinirane pa se savjetuje nadomještaj potonjim oblikom. (9)

3.2.1.4. ANDROGENI U HORMONSKOJ NADOMJESNOJ TERAPIJI

U žena sa simptomima hipoandrogenizma primjenjuju se androgeni. U terapiji se koriste prirodni i sintetski testosteron (metiltestosteron). Kod njihove primjene treba biti oprezan jer mogu dovesti do inzulinske rezistencije, ali imaju povoljan učinak na lipide. (17)

3.2.1.5. SERM U HORMONSKOJ NADOMJESNOJ TERAPIJI

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) pripadaju skupini nesteroidnih lijekova. Oni se vežu na estrogenske receptore čije domene ovisno o tkivu gdje se nalaze budu različito

aktivirane. (18) Tako na primjer tamoksifen u koštanom tkivu djeluje kao parcijalni agonist estrogena, a u tkivu dojke kao antagonist estrogena. Dakle ovi lijekovi pokazuju tkivnu specifičnost. (19)

3.2.2. NAČIN PRIMJENE HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE

Hormonska nadomjesna terapija može se primjenjivati sistemski ili lokalno. Sistemska primjena estrogena postiže se peroralnim unosom ili transdermalno. (20) Najčešći način primjene hormona je oralnim putem. Oralno primijenjen estradiol (E2) u jetri se metabolizira u estron, a potom u ciljnim tkivima ponovno u estradiol. Zbog prolaska kroz jetru i metaboliziranja putem jetre estrogeni se moraju primjenjivati u višim dozama. U žena s hipertrigliceridemijom, trombofilijom ili bolesti žučnjaka preporuča se izbjegavati oralnu primjenu estrogena. Također, oralno primijenjeni estrogeni zbog indukcije jetre povećavaju sintezu jetrenih proteina, biljega koagulacije i fibrinolize, CRP-a pa tako i koncentraciju SHBG. (21) Unatoč povećanoj koncentraciji SHBG nije dokazan klinički učinak na smanjenje libida uslijed peroralne primjene estrogena. Danas se sve više propisuje transdermalna primjena estrogena. Ovakvom primjenom estrogeni se kontinuirano otpuštaju u cirkulaciju pa izostaje metaboliziranje jetrom zbog čega se mogu primjenjivati u nižim dozama. U odnosu na oralnu primjenu, transdermalnom primjenom manji dio estradiola metabolizira se u estron i estron sulfat pa je omjer cirkulirajućih estrogena sličniji fiziološkom omjeru. (22) Jedini nedostatak transdermalne primjene je iritacija kože na mjestu aplikacije uz mogući nastanak edema i crvenila. (23) Može se primijeniti u obliku naljepka, gela ili spreja. Transdermalni put primjene indiciran je kod žena koje uz peroralnu terapiju boluju od hipertenzije ili kroničnih bolesti jetre, a preporuča se i oboljelima od šećerne bolesti tipa 2 zato što povećava osjetljivost na inzulin. Osim sistemske primjene postoje različiti načini lokalne primjene estrogena, ali najčešće je to nazalnim putem ili vaginalno. Estrogeni se mogu primijeniti preko sluznice nosa. Tako

primijenjeni postižu maksimalne koncentracije već za 10 minuta. Osim nazalno, estrogene se mogu primijeniti i vaginalnim putem, a glavna indikacija za takvu primjenu je UGA.

U žena koje ne podnose oralnu primjenu gestagena savjetuje se vaginalna primjena mikroniziranog progesterona ili intrauterini uložak levonorgestrela.

3.2.3. DOZIRANJE HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE

Glavni cilj hormonske nadomjesne terapije je najnižom mogućom dozom postići smanjenje postmenopauzalnih tegoba u najkraćem vremenu. (24) Početna doza određuje se temeljem razine endogenih estrogena, potreba i osobnih rizika. (12) Preporuke su započeti HNT niskim ili ultraniskim dozama. U tablici 2 prikazani su lijekovi i njihove doze.

Tablica 2. Vrste estrogena i njihova niska i standardna doza.

ESTROGENI	NISKA DOZA	STANDARDNA DOZA
Oralni E2	0,5-1 mg	2 mg
Oralni CEE	0,3-0,45 mg	0,625 mg
Transdermalno E2	25-37,5 µg	50-100 µg
Transdermalni gel E2	0,5 mg	1 mg
Nazalno E2	150 µg	200-600 µg
E2 valerat	0,5-1,0 mg	2 mg
E2 vaginalno tablete	10-25 µg	10-25 µg
E3 vaginalno krema	0,5 mg	0,5 mg

CEE – konjugirani konjski estrogen; E2 – estradiol; E3 – estriol

Neki od nisko doziranih preparata koji su registrirani u Hrvatskoj su: Novofem, Activelle, Femoston 1/5 mg, Femoston conti, Femoston conti mini, Angeliq, Estrofem 1 mg, Estradot, Estreva gel. (2)

3.3. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE

Indikacija za primjenu HNT su sva stanja u kojih postoji permanentni nedostatak estrogena.

Primarne indikacije za uvođenje HNT-e su:

- Prijevremena menopauza
- Vazomotorne smetnje
- Urogenitalna atrofija
- Prevencija i liječenje osteoporoze
- Primarna kardioprotekcija, redukcija ukupnog mortaliteta i koronarne bolesti srca u mlađih od 60 godina, manje od 10 godina nakon menopauze, bez KVB
- Promjene raspoloženja
- Gubitak libida
- Kratkoročni kognitivni efekt nakon kirurške menopauze
- Smanjenje rizika Alzheimerove bolesti i demencije
- Depresija (25)

Najčešća klinička indikacija za primjenu HNT-e su vazomotorni simptomi.

S primjenom HNT-e treba se započeti u pedesetim ili šezdesetim godinama života. Nije preporučljivo započeti s HNT-om nakon 60. godine života jer je tada rizik jednak dobiti.

Prema NICE smjernicama iz 2019. godine preporuke su sljedeće:

- Sekvencijska kombinirana HNT prepisuje se ženama ako je posljednja mjesečnica bila prije 12 mjeseci.

- Kontinuirana kombinirana HNT prepisuje se ženama ako su primale sekvencijsku kombiniranu HNT barem godinu dana ili ako je prošla godina dana od posljednje mjesečnice ili ako su imale preuranjenu menopauzu i prošlo je 2 godine od kako je ona nastupila.
- Ako su se pojavila teška i nepravilna krvarenja uslijed sekvencijske kombinirane terapije tada treba udvostručiti dozu progesterona.
- 3 do 6 mjeseci od početka uzimanja HNT-e moguća su spontana krvarenja.
- U žena koje uzimaju progesteron i imaju nuspojave treba smanjiti dozu progesterona na pola ili skratiti vrijeme uzimanja progesterona na 7 do 10 dana u mjesecu.
- Drospirenon ima anti-androgena i anti-mineralokortikoidna svojstva.
- U žena s vaginalnom atrofijom prvi izbor liječenja su topički estrogene. (26)

Prije indiciranja HNT-e postoji niz čimbenika koje treba uzeti u obzir, a neki od njih su: dob, težina simptoma, rizik od kardiovaskularnih bolesti i tumora dojke. Potrebno je napraviti osnovnu obradu: anamneza, fizikalni pregled, krvna slika. Ako je potrebno, učini se i dodatna obrada (mamografija, denzitometrija, koštani markeri, ultrazvuk, endometrijska biopsija). (12) Prije započinjanja HNT-e pacijenticu treba informirati i educirati o samoj terapiji. (16) Konačnu odluku o započinjanju primjene HNT-e donosi pacijentica.

Kontraindikacije za primjenu HNT-e uključuju tumor dojke (trenutni ili izliječeni), VTE, preboljeli moždani udar, visok rizik nastanka tumora endometrija, aktivnu bolest jetre, TIA-u, porfirija kutanea tarda, neregulirana arterijska hipertenzija, neliječena hiperplazija endometrija. (27)

Također, HNT-u treba izbjegavati u pacijentica s kolelitijazom ili je primijeniti transdermalnim putem.

3.4. TRAJANJE LIJEČENJA HORMONSKOM NADOMJESNOM TERAPIJOM

75% žena nakon 2 godine prestane s uzimanjem HNT-e, bilo samovoljno, bilo u konzultaciji s liječnikom. (28)

S obzirom na duljinu trajanja liječenja HNT-om razlikujemo kratkoročno liječenje i dugoročno liječenje.

Kratkoročno liječenje HNT-om podrazumijeva upotrebu HNT-e manje od 5 godina. Ovakvo liječenje primjereno je za olakšanje simptoma menopauze i postmenopauze u žena bez kontraindikacija za HNT-u, a treba ga izbjegavati i u žena s koronarnom bolesti srca. Za njih je alternativa klonidin, SERM, ili intravaginalni prsteni ili kreme estrogena za ublažavanja genitourinarnih tegoba.

Dugoročno liječenje HNT-om podrazumijeva upotrebu HNT-e dulje od 5 godina. Kod dugoročne primjene HNT-e treba biti iznimno oprezan jer je povećan rizik nastanka tumora dojke, malo je žena koje su na dugoročnoj HNT-i. Ovakav oblik liječenja preporuča se ženama koje boluju od osteoporoze ili osteopenije, a alternativne metode ne daju učinka. (29)

3.5. DOBROBITI I RIZICI HORMONSKE NADOMJESNE TERAPIJE

Hormonsko nadomjesno liječenje koristi se od 70-ih godina prošlog stoljeća i sve do 2002. godine u raznim longitudinalnim studijama potvrđivan je povoljan učinak ovakvog liječenja. 2002. godine objavljeni su rezultati randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja Women's Health Initiative (WHI) čiji je zaključak bio kako HNT donosi više rizika nego dobrobiti. U posljednje vrijeme provedeno je preko 200 različitih studija koje su opovrgnule brojne teze WHI studije. (30)

Nedvojbeno je kako HNT donosi i dobrobiti i rizike, ali koje od njih će prevladati ovisi o dobi žene kada ona započne s liječenjem HNT-om. U smjernicama Hrvatskog konsenzusa o hormonskom nadomjesnom liječenju u klimakteriju i postmenopauzi iz 2017. godine preporuka je da se HNT primjenjuje između 50. i 60. godine života jer tada dobrobiti nadmašuju rizike.

Također je jasno da HNT povoljno djeluje na vazomotorne simptome, urogenitalnu atrofiju, prevenciju i liječenje osteoporoze, urogenitalnu atrofiju, debljinu, šećernu bolest, demenciju i kognitivne sposobnosti, kolorektalni karcinom.

Rizici koje HNT nosi sa sobom su kardiovaskularna oboljenja, venska tromboembolija, moždani udar, karcinom dojke, karcinom endometrija, karcinom jajnika, karcinom pluća i bolest žučnjaka.

3.5.1. DOBROBITI LIJEČENJA HORMONSKOM NADOMJESNOM TERAPIJOM

3.5.1.1. VAZOMOTORNE TEGOBE

Vazomotorni simptomi poput valunga i noćnog znojenja su među prvim simptomima koji se javljaju zbog smanjenja razine estradiola. Dakle, ove tegobe počinju i prije menopauze, a najizrazitije su u prvim godinama postmenopauze. Tri četvrtine postmenopauzalnih žena ima vazomotorne tegobe koje traju najčešće i do 5 godina nakon posljednje menstruacije.

Zbog niskih koncentracija estradiola i skokovite sekrecije LH dolazi do poremećaja rada hipotalamusa pa tako i termoregulacije i zbog toga dolazi do periferne vazodilatacije u koži pa raste temperatura i potom se javlja znojenje i pad temperature. Ovakvi simptomi traju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, a mogu se javiti nekoliko desetaka puta u danu.

Ako se ovakvi simptomi jave noću, nazivaju se noćnim znojenjem koje remeti san. Stoga je velika većina postmenopauzalnih žena neispavana, razdražljiva i depresivna. (4)

Učinkovitost ENT u smanjenju vazomotornih tegoba potvrdilo je nekoliko studija. Randomizirana HOPE studija ispitala je djelovanje CEE u dozi 0,625 mg, 0,45 mg i 0,3 mg dnevno u kombinaciji ili bez MPA u dozi 2,5 mg i 1,5 mg dnevno. U studiji je sudjelovala 241 žena u postmenopauzi. U tih žena uočen je signifikantan pad frekvencije i intenziteta valunga obzirom na kontrolnu skupinu. (24)

Valunge smanjuju i visoke doze gestagena bez estrogena, primjerice 5-10 mg NETA.

Smanjenje vazomotornih tegoba može poslužiti kao marker estrogenizacije tkiva. (31)

3.5.1.2. UROGENITALNA ATROFIJA

Tkivo vagine, vulve, uretre i trigonuma mokraćnog mjehura sadrži velik broj estrogenskih receptora. Smanjenjem razine estrogena dolazi do funkcionalnih i morfoloških promjena urogenitalnog sustava.

Čak polovica žena u postmenopauzi razvije urogenitalnu atrofiju. (32) Neke od njih simptome urogenitalnog starenja primjećuju već nekoliko mjeseci od posljednje menstruacije, dok druge godinama nakon menopauze razviju tegobe, no medijan pojave simptoma je oko 4 i pol godina nakon menopauze. (33) Najčešći simptomi su suhoća rodnice, dispareunija, ponavljajuće infekcije urogenitalnog trakta, problemi s mokrenjem poput urgencije, inkontinencije, nikturije i dizurije. (34) Patogeneza nastanka ovih tegoba veže se uz nedostatak estrogena jer estrogeni djeluju na tonus, elasticitet i turgor mišićnog i vezivnog tkiva zdjelice, a uz to potiču vaskularizaciju i glikogenizaciju vaginalnog epitela. (34) Kako u postmenopauzi nema dovoljno estrogena koji bi potaknuli razvoj vaginalne sluznice i proliferaciju površinskog epitela te perfuziju rodnice dolazi do skraćanja, suženja i stanjenja rodnice. Dakle, ona postaje atrofična i kao takva gubi lubrikantna svojstva što vodi do dispareunije i gubitka libida. Zajedno s tim promjenama dolazi i do promjena kiselosti rodnice pa pH raste prema lužnatom što pogoduje

razvoju fekalnih bakterija i učestalim genitourinarnim infekcijama. (35) Zbog gubitka kolagena, masnog tkiva i sposobnosti zadržavanja vode, vulva postaje spljoštenija. Uretra također postaje tanja i manje učinkovita, a smanjuje se i pritisak detruzora na uretru tijekom i nakon pražnjenja mjehura. Nedostatak estrogena dovodi i do fibroze vrata mokraćnog mjehura, smanjenje količine kolagena u okolnim tkivima te gubitka vlakana u mišićima dna zdjelice. (24)

ENT ima proliferirajući učinak na sve sastavnice urogenitalnog sustava, a u liječenju urogenitalnih tegoba može se primjenjivalo lokalno ili sistemski. Najčešće se primjenjuju 17 β -estradiol i CEE. Prednost se daje lokalnoj primjeni zato što prilikom peroralne primjene može doći do nepravilnih krvarenja, medicinske kontraindikacije, slabije suradljivosti i slabijeg učinka na tegobe UGA nego li prilikom lokalne primjene. Stoga se savjetuje terapija vaginaletama ili vaginalnom kremom. Koriste se estradiolske vaginalete u dozama od 10-25 μ g, estradiolski prsten ili estriolska krema u dozi od 0,5 mg. Nakon 6 do 12 mjeseci od primjene estrogeneske vaginalne terapije simptomi UGA trebali bi se smanjiti najmanje za 50%.

Osim ENT-e u ublažavanju simptoma UGA mogu se koristiti i androgeni koji povećavaju libido te selektivni modulatori estrogeniskih receptora kao što je Ospemifen. (36) Također se može koristiti i 0,5% DHEA čija primjena dovodi do smanjenja simptoma UGA te povećanja libida.

3.5.1.3. ŠEĆERNA BOLEST

U postmenopauzi dolazi do neravnoteže između glukoze i inzulinske osjetljivosti zbog niskih razina estrogena pa je i češća pojavnost šećerne bolesti tipa 2 u postmenopauzalnih žena. Da HNT povoljno utječe na inzulinsku osjetljivost i glukozu u krvi dokazano je WHI, HERS i KEEPS studijama prema kojima su žene koje su koristile HNT-u imale manju incidenciju razvoja šećerne bolesti tipa 2, no još uvijek nema dovoljno dokaza da bi se HNT koristila kao prevencija razvoja šećerne bolesti u postmenopauzi. (37) Smanjenje incidencije nastanka inzulinske

rezistencije u žena koje uzimaju HNT-u objašnjava se prvim prolaskom lijeka kroz jetru jer se tada smanjuje sinteza glukoze u jetri, tu teoriju potvrđuju rezultati E3N istraživanja u prema kojima je pojavnost šećerne bolesti tipa 2 bila manja u žena koje su koristile oralnu HNT-e nego u žena koje su koristile transdermalnu HNT-u. (38)

3.5.1.4. OSTEOPOROZA

Osteoporozu karakterizira gubitak koštane mase, mikroarhitektonske promjene koštanog tkiva koje povećavaju fragilnost kostiju i predstavljaju rizik patoloških fraktura kostiju. Do razvoja osteoporoze dolazi zbog poremećaja ravnoteže između razgradnje i izgradnje kostiju. Bitno je s kakvom kvalitetom koštanog sustava žena ulazi u postmenopauzu, jer se od tada brže gubi koštana masa. (39) HNT dokazano prevenira osteoporotične frakture tako što povećava gustoću i kvalitetu kostiju. Najčešće su frakture kuka, podlaktice i kralježnice. Da bi HNT polučila osteoprotektivni učinak potrebno ju je početi primjenjivati u ranoj postmenopauzi, a učinak postiže nakon 2 do 3 godine primjene kada se bilježi do 12%-tno povećanje gustoće svih kostiju. Prema rezultatima WHI studije, HNT (kombinirana ili samo estrogeni) smanjuje rizik nastanka osteoporotičnih prijeloma za 40%. Lijek prvog izbora su estrogeni zato što imaju antiresorptivno djelovanje blokirajući aktivnost osteoklasta. Gestageni mogu djelovati na progesteronske receptore na ostoblastima (MPA) ili preko glukokortikoidnih i androgenih receptora i tako potencirati učinak estrogena. (34) Terapija izbora u liječenju osteoporoze je kontinuirana kombinirana terapija koja u sebi sadrži noretisteron jer on potencira učinak estrogena. (39)

3.5.1.5. KARDIOVASKULARNI SUSTAV

Vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta posmenopauzalnih žena su kardiovaskularne bolesti (KVB). Zbog nedostatka estrogena odlazi do niza patoloških i metaboličkih zbivanja koja

nepovoljno utječu na kardiovaskularni sustav. Povišuje se kolesterol, osobito LDL, a smanjuje HDL, raste trombogeneza i krvni tlak, progredira ateroskleroza. Progresija ateroskleroze uključuje niz upalnih procesa koji vode nastanku aterosklerotske lezije. HNT povoljno djeluje na razinu lipida, metabolizam glukoze i inzulina, hemostatske čimbenike, upalne markere i distribuciju masnog tkiva te na vaskularnu stijenku i sintezu dušikovog oksida kao vazodilatatornog čimbenika. Estrogeni također djeluju povoljno na funkciju endotelnih stanica, relaksaciju glatkih mišićnih stanica, smanjenje adhezije i agregacije trombocita te ginoidnu distribuciju masti. (34)

Randomizirano ispitivanje PEPI dokazalo je povoljan učinak ENT-e na razine HDL-a, a to je potvrdila i NHS studija, no ACA (American Cardiac Association) nije potvrdilo HNT-u kao preventabilnu mjeru kardiovaskularnih oboljenja. (33)

3.5.1.6. DEMENCIJA

Otprilike 10% osoba starijih od 65 godina i čak 50% starijih od 85 godina boluje od demencije. Najčešći urok demencije je Alzheimerova bolest (AB). Dokazano je kako estrogen smanjuje količinu amiloida i povećava kolinergičku aktivnost neurona pa se time opisuje pozitivan učinak estrogena na prevenciju nastanka AB. (41) Usprkos tome, nema usuglašenja oko koristi HNT-e u sprečavanju demencije jer postoje proturječne studije. Studija koja dokazuje pozitivan utjecaj estrogena je SWAN, dok WHI opovrgava takav učinak. (24)

3.5.2. RIZICI LIJEČENJA HORMONSKOM NADOMJESNOM TERAPIJOM

3.5.2.1. RAK DOJKE

Rak dojke je najčešća maligna bolest žena s vrhom incidencije nakon 60. godine života. Provedena su brojna istraživanja o povezanosti steroidnih hormona, HNT-e i raka dojke, a rezultati su različiti i kontroverzni.

Prema NHS studiji upotreba estrogena više od 5 godina može blago povisiti rizik nastanka tumora dojke. WHI studija je pak pokazala povećanje razvoja tumora dojke u žena koje su uzimale kombiniranu HNT-u (estrogene i gestagene) dok žene koje su uzimale samo estrogene nisu imale povećanu incidenciju razvoja tumora dojke. (42) Najveći rizik razvoja raka dojke imaju žene s poznatim rizičnim čimbenicima kao što su rana menarha, kasni prvi porod, nerotkinje, pretjerano konzumiranje alkohola, pušenje i pretilost.

Ustanovljeno je kako HNT blago povisuje RR nastanka raka dojke, ali tek nakon višegodišnjeg korištenja, preko 15 godina. Također je poznato da rak dojke koji se razvije u pacijentica na HNT-i biva manjeg gradusa pa time i manje agresivnosti i nosi bolju prognozu za izlječenje. Razlog tome može biti taj da HNT ubrzava rast tumora pa se on otkrije u nižem stadiju, a i češće se provode mamografije u korisnica HNT-e.

Verheul i suradnici analizirali su 15 studija o HNT-i i raku dojke te su zaključili kako nema dokazane progresije bolesti u žena koje koriste HNT-u, štoviše HNT u preživjelih od raka dojke smanjuje pojavu recidiva i pridonosi boljoj prognozi bolesti. (34)

3.5.2.2. RAK ENDOMETRIJA

Rak endometrija najčešće se javlja između 50. i 60. godine života. Kako estrogene dovode do hiperplazije endometrija logično je za zaključiti da su povezani s nastankom tumora endometrija. No, kombinirana HNT (estrogene i gestagene) ne samo da ne dovodi do nastanka karcinoma endometrija nego i smanjuje rizik pojave u odnosu na žene koje ne uzimaju HNT-u, ali se progesteron treba primjenjivati barem 14 dana ciklusa. (43)

3.5.2.3. VENSKA TROMBOEMBOLIJA

Poznato je kako endogeni i egzogeni estrogene te debljina povisuju rizik nastanka venske tromboembolije. NHS studija pokazala je dvostruko povećanje rizika nastanka VTE prilikom

korištenja ENT-e. WHI studija potvrdila je takve rezultate i u žena koje su koristile kombiniranu HNT-u. (42) Rizik nastanka VTE najveći je u početku primjene HNT, prvih 6 do 12 mjeseci. (34) Prema HERS studiji relativni rizik za razvoj tromboembolijskih incidenata u žena na kombiniranoj oralnoj HNT-i iznosio je 2.7. (44) Transdermalna primjena HNT-e ne dovodi do povećanja rizika VTE stoga u žena koje već imaju rizik nastanka VTE, a trebaju HNT-u lijek izbora je transdermalna primjena estrogena, samih ili u kombinaciji s mikroniziranim progesteronom.

3.5.2.4. MOŽDANI UDAR

Moždani udar je rijetka pojava u žena mlađih od 60 godina. U većini slučajeva radi se o ishemijskom moždanom udaru, a u manjem broju slučajeva o hemoragijskom moždanom udaru.

U WHI studiji zaključeno je kako ENT povećava rizik nastanka ishemijskog moždanog udara jer je 38 žena u ispitivanoj skupini u godinu dana primjene ENT-e razvilo ishemijski moždani udar. Slične rezultate dala je i studija u kojoj se uz estrogen primjenjivao i progestin. (45) Reanalizom WHI studija ustanovljeno je kako niske doze HNT-e i transdermalna primjena estrogena ne dovode do povećanja rizika nastanka moždanog udara ako se s primjenom terapije počne u perimenopauzi. (9)

3.5.2.5. BOLEST ŽUČNJAKA

Proučavajući bolesti žučnjaka nekoliko epidemioloških studija zaključilo je kako HNT donosi povećan rizik kolecistektomije. Estrogen povećava litogeni indeks žuči i bilijarnu sekreciju kolesterola što pogoduje nastanku žučnih kamenaca. (46)

4. RASPRAVA

Neupitno je da postmenopauza nosi sa sobom brojne promjene u organizmu. Kao što je već navedeno, velika većina žena prvo iskusi vazomotorne tegobe, zatim se javljaju i drugi simptomi i posljedice uzrokovane endokrinološkim i biološkim promjenama. Kvaliteta života u žena je smanjena. Stoga treba prevenirati, liječiti i umanjivati simptome postmenopauze. Na neke komponente možemo djelovati promjenom stila života, zdravom prehranom, prestankom sa štetnim navikama poput pušenja i alkohola te povećanjem razine tjelesne aktivnosti. (47) No, najčešće promjena životnog stila nije dovoljna nego je potrebno upotrijebiti liječenje HNT-om. HNT u upotrebi je više od pola stoljeća te su provedene brojne kontrolirane kliničke studije koje su dokazale učinkovitost HNT-e u rješavanju postmenopauzalnih simptoma i poboljšanju kvalitete života, ali isto tako i ukazale na moguće negativne učinke HNT-e. Od 1998. godine u SAD-a provodila se velika WHI studija koja je ispitivala dobrobiti i rizike primjene HNT-e, a rezultati su objavljeni 2002. godine. Prema tim rezultatima HNT-u povezano se s povoljnim djelovanjem na sprečavanje osteoporoze i povišenim rizikom nastanka tumora dojke, moždanog udara i venske tromboembolije. Zaključak WHI studije bio je da HNT nosi više rizika nego dobrobiti za žene koje ju koriste. Sličan zaključak objavila je i 2003. godine MWS studija provedena u Velikoj Britaniji. Od tada dolazi do velikog pada primjene HNT-e. Kako su u WHI studiji bile uključene starije sudionice koje su preko 10 godina bile u postmenopauzi, a kao HNT koristio se samo CEE ili CEE u kombinaciji s MPA narednih godina provedene su reanalize WHI studije, nove studije i metanalize. (48, 49) Novije studije (NHS, KEEPS, ELITE) dokazale su da upotreba HNT-e u perimenopauzi i ranoj postmenopauzi ima povoljan učinak na kardiovaskularni sustav, očuvanje kognitivnih sposobnosti, sprečavanje osteoporoze, a rizik liječenja HNT-om uvelike ovisi o pripravku koji se primjenjuje, dozi, načinu primjene, trajanju liječenja, dobi i općem

stanju pacijentice. (50) Također, izdane su i smjernice za liječenje HNT-om kako bi se kliničarima, a i pacijenticama olakšalo odlučivanje o primjeni iste. Smjernice koje se primjenjuju u nas su NICE (The UK National Institute for Health and Care Excellence) iz 2019. godine, zatim preporuke za liječenje HNT-om donesene 2017. godine Hrvatskim konsenzusom o hormonskom nadomjesnom liječenju temeljene na IMS, EMAS i NAMS preporukama iz 2016. godine te BMS i WHC preporukama iz 2020. godine. Smjernice i preporuke jasno ukazuju da se liječenje HNT-om treba temeljiti na holističkom i individualiziranom pristupu svakoj ženi. Individualizacija liječenja također uključuje percepciju da različiti hormonski pripravci nisu nužno slični. Liječnik treba s pacijenticom odlučiti hoće li se koristiti samo ENT, ili kombinirana HNT ili će se dodati i androgeni, hoće li put primjene biti oralni ili transdermalni ili lokalni, u kojoj će se dozi dati, koliko dugo, kako će se pratiti stanje pacijentice itd. (51) No, unatoč svemu tome i dalje se velik broj žena ne odlučuje na korištenje HNT-e unatoč menopauzalnim tegobama. Razlog tome može biti strah od posljedica uzimanja HNT-e koje su opisane u WHI studiji jer se od objavljivanja te studije bilježi pad upotrebe HNT-e, ili nedovoljna edukacija, dotok različitih, neprovjerenih i konfuznih informacija iz medija i okoline te vlastite percepcije koje su najčešće pristrane i generalizirane. Stoga je bitno educirati i liječnike i pacijente kritički provjerenim informacijama i objektivnim činjenicama te omogućiti dostojnu kvalitetu života ženama u postmenopauzi. U Hrvatskoj je 2004. godine u časopisu Maturitas objavljeno istraživanje o upotrebi, suradljivosti i stavovima pacijentica prema HNT-i. Rezultati tog istraživanja pokazali su da svega 8% žena odobrava i koristi HNT-u, a kod implementacije same HNT-e bolja suradljivost je ako je ginekolog propisao terapiju, a manje ako ju je propisao liječnik opće prakse ili specijalist endokrinologije. (52) Edukaciju žena o menopauzi, mogućnostima smanjenja tegoba koje ona nosi i samu psihološku potporu potrebno je omogućiti prije nastupa menopauze jer kada simptomi kulminiraju tada je već možda

prekasno za HNT-u zato što će nakon 60. godine života primjena HNT-e donijeti više rizika nego koristi. Ako pacijentica ne želi koristiti HNT ili ima kontraindikacije, a postmenopauzalna kvaliteta života joj je narušena svakako joj treba pomoći alternativnim lijekovima i metodama.

5. ZAKLJUČAK

Postmenopauza predstavlja prekretnicu u životu žene. Dok će neke žene kroz to razdoblje proći uz minimalne ili gotovo nikakve promjene, za druge će to biti burno razdoblje narušenog zdravlja s brojnim tegobama. Da bi se tegobe ublažile i prevenirale kasne posljedice nedostatka estrogena primjenjuje se HNT. Odabir HNT-e treba biti individualiziran prema simptomima i cilju prevencije te željama i potrebama same pacijentice. Postoje jasne indikacije i kontraindikacije kod kojih se HNT primjenjuje, odnosno ne primjenjuje. Osnovno načelo primjene HNT je početak liječenja u perimenopauzi ili ranoj postmenopauzi u najnižoj efektivnoj dozi kroz najkraći period i redovite kontrole jer tada dobrobiti nadmašuju rizike korištenja HNT-e. Najučinkovitija terapija vazomotornih simptoma u postmenopauzi je HNT. Ako pacijentica ima samo urogenitalne tegobe, tada se HNT primjenjuje lokalno vaginalno. Prilikom sistemskog korištenja HNT-e dolazi do smanjenja drugih tegoba postmenopauze poput bolova u kostima, promjena raspoloženja, poremećaja spavanja, spolne disfunkcije te prevencije osteoporoze. No, nije indicirana kao preventivna terapija. Rizik od nastanka tromboembolijskih incidenata i moždanog udara manji je ako se HNT primjenjuje transdermalno. Dugotrajna sistemska upotreba HNT-e nosi rizik razvoja tumora dojke stoga se ne preporuča liječenje dulje od 10 godina. Nema jasne odredbe kada prestati s primjenom HNT-e, no dokazano je da su simptomi nakon prestanka uzimanja HNT-e puno manje izraženi. HNT nije jedinstveno rješenje svih menopauzalnih i postmenopauzalnih tegoba pa je bitno

omogućiti ženama psihosocijalnu i zdravstvenu zaštitu i skrb kroz cijeli životni vijek kako bi kvaliteta života u postmenopauzi i seniju ostala očuvana.

6. SAŽETAK

Godinu dana od posljednje menstruacije nastupa razdoblje postmenopauze, a uvjetovano je iscrpljenjem funkcije jajnika kao spolne žlijezde. Starenjem jajnika dolazi do smanjenja broja funkcionalnih oocita, smanjenja sinteze steroidnih hormona, razine FSH i LH su visoke, a estrogena i progesterona niske. Početne kliničke manifestacije endokrinoloških promjena su valunzi, glavobolje, promjene raspoloženja, kasnije se javlja spolna disfunkcija, recidivirajuće urogenitalne infekcije, nikturija, dizurija, a kroz 7 do 10 godina postmenopauze dolazi do razvoja metaboličkih bolesti, osteoporoze, kardiovaskularnih oboljenja i maligniteta. Kao kurativna i preventivna terapija primjenjuje se hormonsko nadomjesno liječenje. Implementaciju HNT-e treba započeti niskim ili ultra niskim dozama. Sistemska primjena CEE ili 17 β -estradiola učinkovita je u smanjenju vazomotornih tegoba koje su ujedno najčešća indikacija za primjenu HNT-e, prevenciji kardiovaskularnih oboljenja, osteoporoze i Alzheimerove bolesti, ali povisuje rizik nastanka VTE, bolesti žučnjaka i moždanog udara. Lokalna ENT (vaginalete ili kreme) služi za liječenje urogenitalne atrofije. MPA ima dokazani učinak u prevenciji razvoja tumora endometrija, ali višegodišnja primjena povećava rizik nastanka tumora dojke. Kombinirana estrogensko-progesteronska HNT preporuča se u žena s uterusom, u perimenopauzi sekvencijska, a u postmenopauzi kontinuirana. Temeljno načelo liječenja HNT-om je holistički individualan pristup svakoj pacijentici, imajući na umu moguće dobrobiti, ali i rizike, a učinak terapije treba pratiti redovitim kontrolama.

Ključne riječi: estrogen, hormonska nadomjesna terapija, postmenopauza, progesteron, osteoporoza

7. SUMMARY

A year after the last menstruation postmenopausal period occurs. It is conditioned by the exhaustion of ovarian function. As the ovaries age, the number of functional oocytes decreases, FSH and LH levels are high, estrogen and progesterone levels are low. The initial clinical manifestations of endocrinological changes are hot flashes, headaches, mood swings. Few years later recurrent urogenital infections, nocturia and dysuria occur. Through 7 to 10 years of postmenopause metabolic diseases, osteoporosis, cardiovascular disease and malignancy may develop. That is why hormone replacement therapy is used in postmenopause as curative and preventive therapy. Implementation of HRT should be started in low or ultra low doses. Systemic administration of CEE or 17 β -estradiol is effective in reducing vasomotor disorders, which are also the most common indication for HRT, prevention of cardiovascular diseases, osteoporosis, and Alzheimer disease, but it may increase the risk of VTE, gallbladder disease, and stroke. Local ERT (vaginal tablets or creams) is used to treat urogenital atrophy. MPA has a proven effect in preventing the development of endometrial tumors, but long-term use increases the risk of developing breast tumors. Combined estrogen-progesterone HRT is recommended for women with a uterus, sequential in perimenopause, and continuous in postmenopause. The basic principle of HRT treatment is a holistic and individual approach to each patient, keeping in mind the possible benefits, but also the risks, and monitoring the effect of the therapy by regular controls.

Key words: estrogen, hormone replacement therapy, postmenopause, progesterone, osteoporosis

8. LITERATURA

1. Šimunić V. et al. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.

2. Šimunić V, Pavičić B, Šprem Goldštajn M, Škrgatić L. Hormonsko nadomjesno liječenje: Dobrobiti i rizici. *Gynaecologia et perinatologia : journal for gynaecology, perinatology, reproductive medicine and ultrasonic diagnostics*. 2013;22(2):116-123.
3. Hrvatsko društvo za menopauzu. Menopauza. Pristupljeno 10.5.2021. Dostupno na <http://hrdm.com.hr/>
4. Šimunić V, Jeren L. Patofiziologija menopauze i novije kliničke spoznaje o klimakteriju i postmenopauzi. Zagreb: Fotosoft; 2002.
5. Ljubas D. Kvaliteta života u postmenopauzi [diplomski rad]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2018. 44.
6. Beckmann CRB, Ling FW, Herbert WNP, Casanova R, Laube DW, Smith RP, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM. Beckmann's and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th edition. Chennai: LWW; 2019.
7. Burger HG. Menopause and HRT: Physiology and endocrinology of the menopause. *Medicine*. 2006;34(1):27-30.
8. Pretnar-Darovec A, Andolšek-Jeras L. Perimenopauza i postmenopauza. U: Kurjak A, i sur. *Ginekologija i perinatologija*. Varaždinske Toplice: Golden time; 1995. 587-9
9. Šimunić V, Ciglar S, Pavičić BD. Klimakterij i postmenopauza – hormonsko nadomjesno liječenje. Treći hrvatski konsenzus o hormonskom nadomjesnom liječenju u klimakteriju i postmenopauzi. Zagreb: Fotosoft; 2002. 25-64,72-84
10. Hetemäki N, Mikkola TS, Tikkanen MJ, Wang F, Hämäläinen E, Turpeinen U et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2021 [citirano 1.6.2021.]; 2021;209:1-6. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096007602100042X>
11. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. U: Barbieri RL, Crowley WF, Martin KA. *UptoDate*[Internet]; 2020 [citirano 2.6.2021.]. Dostupno na: <https://uptodate.com/>
12. Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija*. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
13. Ćosić L. Hormonska nadomjesna terapija u menopauzi [diplomski rad]. Rijeka: Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci; 2018. 27.

14. Scharbo-Dehann M. Hormone replacement therapy. *Nurse Pract.* [Internet] 1996 [citirano 31.5.2021.]; 1996;21:1-13. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9238356/>
15. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet] 2004 [citirano 2.6.2021.]; 2004;4:1-107. Dostupno: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15495039/>
16. Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. U:UptoDate, Crowley WF, Mulder JE ed. UptoDate[Internet]; 2020 [citirano 2.6.2021.] Dostupno na: <https://uptodate.com/>
17. Johnson CE, Berman JR. The role of androgens in hormone replacement therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(11):1815-31.
18. Lello S, Capozzi A, Scambia G. Is there still a role for SERMs in menopause management? *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(7):567-568.
19. Klobučar MS, Crnčević OŽ, Jurišić ED, Vlahović PV, Štimac D. Terapijski pristup osteoporozi. *Medicina fluminensis.* 2011;47(3):233-245.
20. Linn E, Weyl L. Hormone replacement therapy in menopause. U: Knaus JV, Jachtorowycz MJ, Adajar AA, Tam T. *Ambulatory Gynecology.* 1 izdanje. New York: Springer;2018. 231-45.
21. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(2):161-9.
22. Goldštajn ŠM, Polančec Z. Usporedba transdermalne i oralne primjene hormonskoga nadomjesnog liječenja žena u postmenopauzi. *Medix.* 2017;126:71-78.
23. Owen CM, Pal L, Mumford SL, et al. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril.* 2016;106:1170-1175.
24. Warren MP, Shu AR, Dominguez JE. Menopause and Hormone Replacement. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2015 [citirano 25.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279050/>

25. Hrvatsko društvo za menopauzu [Internet]. Zagreb: IMS i NAMS smjernice o HNL; 2017 [citirano 21.5.2021.]. Dostupno na: <https://hrdm.com.hr/2017/10/ims-i-nams-smjernice-o-hnl-u/>
26. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Menopause: diagnosis and management; 2019 [citirano 25.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
27. Randel A. AACE Releases Guidelines for Menopausal Hormone Therapy. Am Fam Physician. 2012;89:864-68.
28. Roberts H. Managing the Menopause. BMJ. 2007;334(7595):736-41.
29. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal Hormone replacement therapy. The New England Journal of Medicine. 2001;345(1):34-40.
30. Ciglar S. Medix. 2013;104/105:223-27.
31. Utiah WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertility and Sterility. 2001;75(6):1065-79.
32. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. J Sex Med. 2013;10(7):1790-9.
33. Petančić A. Dobrobiti i rizici hormonskoga nadomjesnoga liječenja u postmenopauzi [završni specijalistički]. Zagreb: Fakultet farmacije i biokemije Sveučilišta u Zagrebu; 2018.102.
34. Šimunić V, Šprem Goldštajn M. Koristi i rizici HNL-a – stav ginekologa. u: Ateroskleroza, HAZU, Zbornik radova; 2008.
35. Moghissi, K.S. Hormone replacement therapy for menopausal women. Compr Ther. 2000;26:197-202.
36. Bondi C, Ferrero S, Scala C, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia and genitourinary syndrome of menopause. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2016;12(10):1233-4.
37. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109–150.

38. De Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52(10):2092–100.
39. Koršić M, Šimunić V. Dijagnostika i liječenje osteoporoze. *Ginecol Endokrinol Menop*. 2000;1:5-9.
40. Šimunić V, Vujić G. Patofiziologija postmenopauze i hormonsko nadomjesno liječenje. *Gynaecology et perinatologia*. 2001;10:106-113.
41. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause*. 2013;20:695-709.
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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.
43. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 1996;67(3):327-32.
44. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:689- 96.
45. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673–2684.
46. Ravn Holst S, Rosenberg J, Bostofte E. Postmenopausal hormone replacement therapy- clinical implications. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1994;53:81-93.
47. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark R V. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas*. 2009;62:153–9.
48. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310:1353–1368.

49. Hsia J, Langer RD, Manson, JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert, SR, Greep N, Crawford S, et al. Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. Arch. Intern. Med. 2006;166:357–365.
50. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;1:1-230.
51. Pines A. Postmenopausal hormone therapy: The way ahead. Maturitas. 2007;57:3-5.
52. Fistonc I, Ciglar S, Fistonc M, et al. Menopause in Croatia. Socio-demographic characteristics, women's attitudes, and source of information, compliance with HRT. Maturitas 2004;47(2):91-8.

9. ŽIVOTOPIS

Katarina Marija Kobeščak rođena je 7. lipnja 1996. u Zaboku. Osnovnu školu završila je u Brestovcu Orehovičkom, a Opću gimnaziju u Zaboku s odličnim uspjehom. Završila je Osnovnu glazbenu školu te bila aktivna u Udruzi za promicanje aktivizma djece i mladeži i međugeneracijsko povezivanje – Angeljeki. Uz školovanje bavila se kulturnim i dobrotvornim aktivnostima i projektima u Udruzi i lokalnoj zajednici u srcu Zagorja.

2015. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci kojeg završava 2021. godine. Tijekom studija sudjeluje na različitim kongresima kao pasivni i aktivni sudionik. Autor je jednog, a koautor 2 sažetka prezentirana na Kongresu Hitne medicine. Sudjeluje u projektu društveno korisnog učenja Hrvatskog mikrobiološkog društva „U društvu mikroba“ i internacionalnom Teddy Bear Hospital projektu. Aktivna je članica CroMSIC udruge. U vrijeme pandemije SARS-CoV2 virusom sudjelovala u radu Nastavnog Zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije.

Služi se engleskim i njemačkim jezikom.