

# Hormonsko liječenje u menopauzi – ključne kontroverze. Stajalište Međunarodnog društva za menopauzu 2024

Preveo i obradio izv.prof. dr.sc. Ivan Fistončić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

<sup>2</sup>Institut za žensko zdravlje, Zagreb

## SAŽETAK

Cilj Međunarodnog društva za menopauzu (IMS) je potaknuti kampanju kojom bi se ostvario jednostavniji i ravnopravniji pristup zdravstvenoj skrbi za žene u perimenopauzi diljem svijeta. Informacije o činjenicama temeljenim na dokazima osnažit će ih pri donošenju meritornih odluka o svom zdravlju.

Povodom Svjetskog dana menopauze 2024 eksperti Međunarodnog društva za menopauzu kompilirali su ovaj pregledni tekst (Bijela knjiga) istražujući antropološke i povijesne činjenice vezane uz menopauzu, odnosno regulatorni i socijalni kontekst menopauzalne hormonske terapije (MHT).

Bijela knjiga također postavlja temelje za nadolazeće ažurirane preporuke IMS-a o menopauzi i služit će kao nacrt za etičke algoritme u menopauzalnoj medicini. Važan odjeljak rada je '5 ws propisivanja MHT-a' (who, what, when, whew and why): kome je MHT namijenjena; koje vrste i doze MHT propisivati; kada treba započeti i prekinuti MHT; zašto je MHT važna; gdje i kako doći do MHT? Sažetak ključnih točaka ovih informacija namijenjen je zdravstvenim profesionalcima i javnosti. Ovaj tekst pruža savjete u vezi kontroverzi oko propisivanja MHT koja su u središtu pozornosti zdravstvenog sustava, medija i javnosti.

## Uvod

Bijela knjiga 2024. prezentira stajalište Međunarodnog društva za menopauzu (IMS) o menopauzi i menopauzalnoj hormonskoj terapiji (MHT) s posebnim naglaskom na ključne kontroverze. Namjera je izgraditi sustav povezanih algoritama na kojima će se temeljiti praksa i etičnost u liječenju menopauzalne simptomatologije.

Misija IMS-a je globalno promicanje najbolje zdravstvene skrbi za žene tijekom menopauzalne tranzicije i post-reproduktivnih godina s ciljem postizanja optimalnog zdravstvenog profila. Kroz učinkovitu komunikaciju i obrazovanje o menopauzi utemeljeno na dokazima, žene se mogu osnažiti da donose informirane personalizirane izbore usklađene s njihovim osobnim ciljevima.

Nakon višegodišnjeg zanemarivanja, menopauza postaje nezaobilazna tema u medijima, potičući proaktivnost žena u potrazi za zadovoljavajućim tretmanom menopauzalne simptomatologije.

Ipak, mediji, pa čak i stručna literatura, iznose polarizirana stajališta o ovoj problematici. Takva suprotna stajališta često zbunjuju, ostavljajući u nedoumici žene koje prolaze kroz tranziciju.

Tek je zanemariv broj terapijskih medicinskih intervencija izazvalo toliko kontroverzi, a također je malen broj onih u kojih je popularnost rasla i padala kao što je to kod MHT. Čini se da su mišljenja o hormonskom liječenju u menopauzi podjednako potaknuta sociokulturnom klimom s jedne te dokazima proizašlim iz zaključaka kliničkih ispitivanja s druge strane. Ti sociokulturni čimbenici uključuju demografiju, obrazovanje, religiju, osobna uvjerenja, vrijednosne procjene, poziciju na društvenim ljestvicama i seksualnost.

Zato je potrebno potrebno formirati uravnoteženi narativ koji opisuje i objašnjava menopauzu sa svih aspekata [1]. Namjera autora je da kroz ovaj tekst postave temelje za jasnije razumijevanje i balansiranje stavova o menopauzi i hormonskom liječenju.

U ovom je tekstu prezentiran konsenzus temeljen na preporukama i smjernicama kojima su obuhvaćeni slijedeći elementi:

- ključni antropološki, evolucijski, povijesni, sociodemografski i kulturološki aspekti koja utječu na percepciju menopauze kao prirodng životng razdoblja ili “moderne bolesti”
- dilema treba li liječiti menopauzalnu simptomatologiju i kako je treba liječiti
- pitanja o tome koliko je liječenje učinkovito i sigurno
- čimbenici koji su doveli do sumnje u učinkovitost i sigurnost liječenja
- kako u budućnosti izbjeći polarizaciju u stavovima žena i medicinskih profesionalaca s ciljem postizanja dobro uravnoteženih stavova o hormonskom liječenju u menopauzi

### **Antropološke i evolucijske koncepcije menopauze**

Menopauza i MHT stalne su teme rasprava i polemika. Neujednačeni stavovi prema menopauzi koji pokreću kontroverzu mogu se razumjeti kroz perspektivu antropologije, evolucije, povijesti i moderne medicine.

Stadiji menopauze dobro su definirani od strane grupe Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) +10 [2]. Klasificirani su prema redovitosti ciklusa, zaobilazeći hormonske markere koji su od sekundarne važnosti. U regijama Europe srednja dob prirodne menopauze je oko 51 godine, ali globalno ta je dob 48,8 godina [3]. Ipak, američka Studija o zdravlju žena diljem nacije (Study of Women’s Health Across the Nation, SWAN)[4] kao i studije iz drugih regija (subsaharska Afrika [5]), pokazuju da dob nastupa menopauze može varirati ovisno o mnogim socioekonomskim i epidemiološkim čimbenicima (HIV) te može nastupiti značajno ranije od globalnog prosjeka [3-5].

Simptomatologija započinje već u perimenopauzi, ponekad i ranije ako se uključe tzv. STRAW+10 kriteriji. Ipak, u nekim zemljama medikamenti koji se koriste u liječenju registrirani su samo za postmenopauzalnu populaciju žena, ne i za one u tranziciji. Zato je potrebno inzistirati da se preskripcijska regulativa fokusira na liječenje prema simptomima, a ne formalnim stadijima menopauze [6]. Tim više, idealan javno-zdravstveni pristup bi inzistirao na identifikaciji onih kod kojih postoji rizik za ranu menopauzu i preuranjenu insuficijenciju jajnika, a koji su povezani s osteoporozom, kardiovaskularnim bolestima i kognitivnim problemima. Primjerice, pušenje u djetinjstvu i adolescenciji povezano je s ranom menopauzom, dok redovita tjelovježba i minimalna konzumacija alkohola koreliraju sa smanjenim rizikom od rane menopauze [7].

Većina suvremenih žena provodi polovinu života u postmenopauzi. Predviđa se da će već 2025. godine više od jedne milijarde žena biti u perimenopauzalnoj ili postmenopauzalnoj dobnoj skupini.

Stoga je neophodno uspostaviti zdravstvene strategije koje će optimizirati zdravlje i kvalitetu života žena u ovom osjedljivom periodu. Menopauza je ključni čimbenik koji doprinosi većoj pojavnosti nezaraznih bolesti kod žena, uključujući kardiovaskularno zdravlje, zdravlje kostiju i kognitivno zdravlje. Stoga je nužno u ovom desetljeću, koje su Ujedinjeni narodi proglasili Desetljećem zdravog starenja, menopauza istakne kao značajan moderator zdravlja žene [8, 9].

### Je li menopauza jedinstvena samo za ljudsku vrstu?

Tri su karakteristike koje čine 'prirodnu' menopauzu jedinstvenom za ljudsku vrstu: redovito nastupa u onih koje duže žive, javlja se sredinom životnog vijeka i specifična je za dob, iako postoje neke varijacije među populacijama i regijama, a prosječna je dob prirodne menopauze između 46 i 52 godine [3].

Reproduktivno, biološko starenje nije svojstveno samo ljudima. Naime, neki rezus i makaki majmuni prestaju menstruirati 1-2 godine prije svog maksimalnog životnog vijeka, iako postoje sporadični slučajevi menopauze i u kasnijoj dobi. Zabilježeno je to u čimpanzi (*Pan troglodytes*), bonobo majmuna (*Pan Paniscus*) te u nekih vrsti kitova [10, 11]. Ključna razlika je u vremenskom rasporedu, pri čemu se reproduktivno starenje događa na kraju maksimalnog životnog vijeka kod čimpanza i kitova u usporedbi sa sredinom životnog vijeka kod ljudi.

Jedno od ključnih pitanja je koja je svrha menopauze u ljudi (*Homo sapiens*). Postoji niz hipoteza [12, 13], a najpoznatije su:

- Hipoteza o baki: evolucija dugotrajnog postreproduktivnog razdoblja s fokusom na bake koje njeguju potomke svojih kćeri umjesto da proizvode svoje potomke. To omogućuje njihovim kćerima da imaju više djece, a bake stoga prenose svoje gene dugovječnosti na više potomaka, koji imaju duži životni vijek. Ova hipoteza objašnjava adaptivnu vrijednost menopauze, ali ne i njen uzrok [14].
- Hipoteza o pleiotropiji (grčki *pleio* [više] i *tropos* [red, zaokret]) (prirodna selekcija). Naime, jedinke s visokom adaptivnom vrijednošću rano prolaze kroz selekciju, kao što je produkcija i pohrana jajnih stanica tijekom embriogeneze. Ovo je vjerojatno najbolji dizajn za optimizaciju kvalitete reprodukcije, a približna gornja granica od 50 godina svojstvena je reprodukciji svih sisavaca [15].
- Epifenomenska (neseleksijska) hipoteza: menopauza može biti samo posljedica našeg sve dugotrajnijeg životnog vijeka, posebno zahvaljujući smanjenoj učestalosti zaraznih bolesti [16].

### Menopauza kroz povijest

Hipokrat je još u petom stoljeću prije Krista opisao prestanak menstruacije i reproduktivnih sposobnosti u žena.

Drevni kineski medicinski tekst Huangdi Neijing (黄帝内经, 475. – 221. pr. Kr.), poznat i kao Medicinski kanon Žutog Cara, opisuje 7-godišnje životne cikluse u žena. U petom ciklusu, koji je u dobi od 35 godina, turgor kože slabi, a spontani pobačaji su češći. U sedmom ciklusu, u dobi od 49 godina, dolazi do prestanka menstruacije što dovodi do nemogućnosti rađanja djece, a time i do menopauze. U prvom stoljeću naše ere Plinije stariji u svom djelu Prirodoslovlje donosi ideju da je menstruacija povezana s nekim specifičnim svojstvima koja značajno pridonose menstrualnom tabuu („Dodir s menstrualnom krvlju zakiseljuje vino, usjevi dotaknuti njome postaju neplodni, sjeme usjeva se suši, a plodovi s drveća otpadaju.“) [17].

U srednjem vijeku se smatralo da je hiperaktivitet maternice odgovoran za slabost srca, stezanja u prsima, nedostatak zraka, štucanje i niz neugodnih zbivanja [18]. Menopauza je postala medicinski entitet početkom devetnaestog stoljeća i sve se više povezivala s raznim bolestima. Niz neugodnih, čak i smrtonosnih tegoba povezivalo se s menopauzom. U liječenju su korišteni neki medikamenti tog vremena, puštanje krvi pijavicama pa i kirurški zahvati.

Viktorijanski liječnik dr. Edward John Tilt za liječenje menopauzalnih tegoba preporučao je gaziranu sodu, opijum i smjesu beladone koja se nanašala na kožu donjeg dijela trbušne stijenke. Propisivao je i tinkturu koja se ubrizgavala u rodnicu a sastojala se od mješavine otopine olovnog acetata, morfin hidroklorata, klorovog etera i destilirane vode [19].

Tek su 1923. godine znanstvenici Edgar Allen i Edward A. Doisy izolirali estrogenske steroide [20], a 1942. prvi je patentiran Premarin (urin gravidne kobile). Godine 1966. u svojoj knjizi „Feminine Forever“, Robert Wilson preporučio je estrogen kao "lijek" za "tragediju menopauze". Godine 1968., jedna od najjementnijih opstetričarki i ginekologinja svog vremena, Dame Josephine Barnes dotakla se hormonalnih promjena tijekom prijelaza u menopauzu u Ženskom satu, popularnom radijskom programu u Ujedinjenom Kraljevstvu. Neki su slušatelji burno reagirali smatrajući da je neprimjereno raspravljati o valovima vrućine u podnevnom terminu. Ipak, već 1970-tih godina feminističke aktivistice osporavaju ortodoksni medicinski model menopauze i počinju je promatrati kao pozitivnu transformaciju.

Medikalizacija menopauze shvaćena je kao zavjera gerontokracije u smislu 'stvaranja pokorne pacijentice koja bi bespogovorno pristajala na terapiju'. U svojoj pak knjizi „The Change“, Germaine Greer govori o menopauzi kao "vremenu za žalovanje". „Ženi u menopauzi treba dopustiti vrijeme mira i melankolije“ [21].

U svojoj publikaciji „Hot Flushes, Cold Science“ iz 2010. Louise Foxcroft piše da su stavovi o menopauzi rezultat „tisuća godina neobuzdanog šovinizma“ [22].

Kontroverze i polarizacija stajališta o liječenju menopauzalne simptomatologije dodatno su se produbili nakon objavljivanja velikih studija na prijelazu u novo tisućljeće.

### **Utjecaj velikih MHT studija**

Početna izvješća iz studije Inicijativa žensko zdravlje (Women's Health Initiative, WHI) u SAD-u 2002. [23] i Studije milijuna žena (Million Women Study, MWS) u Velikoj Britaniji 2003. [24] rezultirala su značajnim padom upotrebe MHT (za 80%) zbog zabrinutosti o povišenim rizicima za kardiovaskularne incidente i rak dojke.

Rezultati navedenih studija uzburkali su konvencionalne stavove. Prije toga, na MHT se gledalo iznimno pozitivno zbog povoljnih rezultata opservacijskih studija. Prije objave WHI/MWS MHT nije propisivana samo za ublažavanje simptoma već i za prevenciju kroničnih bolesti u postmenopauzi [25].

Iako su apsolutni rizici MHT na zdravstvene ishode u WHI prema uobičajenim standardima bili rijetki do vrlo rijetki, mediji su alarmantno predstavili podatke kao promjene u postocima, a ne kao apsolutne brojeke uz zaključak da se rizici odnose na sve dobne skupine. Pad propisivanja, posebice u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, rezultirao je time da mnoge žene 'u tišini pate' ili traže druga terapijska rješenja.

Brojne naknadne publikacije derivirane iz rezultata WHI pokazale su da su neželjeni događaji registrirani uglavnom u starijim dobnim skupinama [26], najvjerojatnije zbog posebnih vrsta i doza hormonske terapije korištene u WHI. Ipak, usprkos kasnijim znanstvenim dokazima o lošem

dizajnu studija mnoge žene i njihovi liječnici i dalje pokazuju zabrinutost i nevoljko se vraćaju korištenju i propisivanju MHT.

Daljnja randomizirana klinička ispitivanja kao što su Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [27], Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) [28] i Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) [29], s fokusom na upotrebu MHT u žena u uobičajenoj dobi menopauzalne tranzicije uz korištenje modernijih kombinacija MHT, pokazalo je da je rizik u toj dobnoj skupini minimalan. Nažalost, ove studije nisu bile na razini WHI-a (manji broj ispitanica) te je definitivna procijena utjecaja na glavne mjere ishoda kao što su kardiovaskularni događaji, prijelomi i demencija bila nedostatna.

S druge strane, rezultati nekih studija u suprotnosti su sa zaključcima WHI, ali ipak nisu uključeni u smjernice utjecajnih organizacija koje se bave menopauzalnom medicinom. Primjerice, velika francuska kohortna opservacijska studija E3N [30] pokazala su neznatne rizike za rak dojke u grupi žena koje su koristile „body“ identičnu MHT [31]. Ipak, ti su podaci isključeni iz najnovije analize Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [32]. Baš suprotno, Collaborative Group je naglasila da rizik za rak dojke nadmašuje dobrobiti MHT i iz procjene isključila većinu podataka iz studija koje su koristile mikronizirani progesteron umjesto progestina.

Neke od smjernica (Cochrane Database Syst Rev iz 2015. g.) predstavljaju koncepcije koje su u potpunoj suprotnosti s nalazima Cochraneove meta-analize, posebice po pitanju primarne prevencije. Primjerice, Cochrane pregled je pokazao da su ispitanice koje su započele MHT manje od 10 godina nakon menopauze imale nižu stopu smrtnosti (relativni rizik 0,70, 95% interval pouzdanosti [CI] 0,52–0,95; umjerena snaga dokaza) i manje koronarnih incidenata (kombinacija smrti od kardiovaskularnih uzroka i nefatalnog infarkta miokarda) (relativni rizik 0,52, 95% CI 0,29–0,96; umjerena snaga dokaza), iako su i dalje bile pod povećanim rizikom za vensku tromboemboliju (VTE) (relativni rizik 1,74, 95% CI 1,11– 2,73; visoka snaga dokaza) u usporedbi s placebom ili bez liječenja [33].

S obzirom na navedene kontroverze, jasno je da postoji potreba za konačnim dugoročnim randomiziranim kliničkim ispitivanjem u kojem se konvencionalno regulirana bioidentična/bioslična MHT započinje u žena u uobičajenoj dobi menopauze i prati dovoljno dugo i u dovoljnom broju da se procijene glavne mjere ishoda kao što su kardiovaskularni incidenti i rak dojke. Nažalost, troškovi takvog ispitivanja bili bi previsoki, zbog čega bi reakcije bile još kritičnije. Kontinuirano prikupljanje visokokvalitetnih, prospektivnih podataka iz opservacijskih registara moglo bi biti najbolje kompromisno rješenje.

Eksperti menopauzalne medicine i stručna društva trebali bi intenzivnije koordinirati prikupljanje i objedinjavanje podataka. Ovaj važan pothvat mogao bi financirati IMS fond za obrazovanje i istraživanje (EER), a IMS mogao djelovati kao globalni resurs podataka. To bi također olakšalo širenje informacija među zdravstvenim djelatnicima i u javnosti te tako pozitivno utjecati na kliničku praksu. U međuvremenu, temeljem rezultata sveobuhvatnih sustavnih preglednih članaka i meta-analiza ažurirat će se postojeće smjernice IMS-a iz 2016. [34].

## Obrazloženje upravljanja menopauzom

Dobro je poznato da, iako je dio prirodnog tijeka života, menopauza može biti povezana s uznemirujućim simptomima koji utječu na osobnu, društvenu i profesionalnu kvalitetu života. Iako su klasični simptomi menopauze vazomotorni simptomi (VMS) kao što su valovi vrućine i noćno znojenje te genitourinarni simptomi (vulvalni, vaginalni i urinarni), postoje brojni drugi simptomi koji se mogu pojaviti u ovom razdoblju života. Oni mogu biti uzrokovani ili pogoršani gubitkom estrogena, ali također mogu ovisiti o drugim povezanim čimbenicima, primjerice genetskim/epigenetskim, baš kao što je genetska varijacija na lokusu TACR3 povezana s VMS-om [35]. Za azijske žene, fizički simptomi kao što su bolovi u tijelu i bolovi u zglobovima, kao i psihološki simptomi, prepoznati su kao češći nego što su VMS [36]. Nedavni sustavni pregled i meta-analiza podataka o prevalenciji na globalnoj razini otkrili su da su nelagoda u zglobovima i mišićima najčešći simptomi povezani s menopauzom, u 65,43% slučajeva (95% CI 62,51-68,29) [37].

U međuvremenu su se pojavile značajne kontroverze oko toga što predstavlja pravi simptom menopauze, a to je rezultiralo nedosljednošću u pogledu toga koji bi se rezultati i najbolja mjerenja trebali procijeniti u kliničkim ispitivanjima. To je dovelo do nedavne objave Core Outcome Set for Vasomotor and Genitourinary Symptoms Associated with Menopause (COMMA) [38, 39].

Postoje dobri dokazi da žene s predispozicijom za teški VMS također imaju veću incidenciju kardiovaskularnih bolesti [40]. Iako je još nepoznato je li ova povezanost uzročna. Zato je važno da se VMS i zdravlje srca procijene tijekom konzultacija s pacijenticom. Naime, to je prilika za probir i može se rutinski provoditi korištenjem standardiziranih protokola i algoritama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao što je predloženo u IMS smjernicama [41].

Raznolikost simptoma povezanih s menopauzom može značajno utjecati na fizičko, mentalno i kognitivno zdravlje, kao i na osobne i profesionalne odnose. Sve se više uviđa da ti simptomi mogu imati dubok utjecaj na učinak na radnom mjestu, dovodeći do smanjene individualne i korporativne produktivnosti, gubitka učinkovitosti, pa čak i gubitka zaposlenja [42]. Dio žena proći će kroz menopauzu s malo ili bez ikakvih simptoma i neće zahtijevati liječenje. Međutim, široko rasprostranjeno širenje dezinformacija može potaknuti neke žene da zatraže MHT isključivo radi održavanja kvalitete kože, noktiju i kose i/ili zbog potencijalnih dobrobiti primarne prevencije kao što su zdravlje kardiovaskularnog sustava i mozga, za koje trenutno ne postoji indikacija. Ovo je jedna od ključnih kontroverzi s obzirom na to da se MHT trenutno ne preporučuje isključivo za primarnu prevenciju, iako je, primjerice, u nekim zemaljama MHT indicirana za prevenciju osteoporoze (SAD, Australija).

MHT nije strategija kojom se usporava starenje. Zato je tijekom konzultacija potrebno jasno obrazložiti indikacije, zašto i u koju svrhu se MHT može ili ne može propisivati.

Holističko upravljanje usvajanjem biopsihosocijalnog pristupa tijekom ove ključne prekretnice u životu žene omogućuje optimizaciju zdravlja i kvalitetniji život. Ovaj pristup uključuje primarnu prevenciju kroničnih bolesti kroz zdravu prehranu, aktivan stil života i preventivnu imunizaciju (npr. pneumokok, herpes zoster), pravovremeni i odgovarajući probir na kronične i maligne bolesti, izbjegavanje štetnih tvari kao što je pušenje cigareta, izbjegavanje prekomjernog konzumiranja alkohola, društveno angažiranje i fokusiranje na mentalno zdravlje.

To može biti sve što je potrebno za postizanje zdravog starenja, a žene koje se odluče na ovaj način ne bi trebale osjećati pritisak da moraju medikalizirati svoju menopauzu [43]. Međutim, jednako je važno da se uznemirujući simptomi i potencijalne posljedice menopauze ne trivijaliziraju [1].

Menopauza se također može učinkovito kontrolirati kognitivno-bihevioralnim terapijama utemeljenim na dokazima, hipnoterapijom i nehormonskim farmakološkim lijekovima. Te bi mogućnosti trebale biti lakše dostupne s obzirom na sve veći broj dokaza o dobrobiti, osobito za one koje ne mogu ili ne žele koristiti MHT [41, 43-45].

Prije nego što potraže stručnu pomoć, kao prvoj liniji liječenja menopauzalnih smetnji, žene često istražuju brojne komplementarne metode. Nažalost, često je malo dokaza o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti. Iako je malo vjerojatno da će ti pripravci uzrokovati štetu, povremeno se mogu povezati sa značajnim nuspojavama i često im nedostaje učinkovitost. S obzirom na to da postoje neki povoljni podaci iz malih kliničkih ispitivanja, opravano je pokrenuto sveobuhvatno istraživanje komplementarnih terapija. Pravilna regulacija prodaje ovih proizvoda ključna je za osiguranje etičkog, sigurnog i troškovno učinkovitog upravljanja menopauzom [44, 45].

## **5W propisivanja MHT**

Cilj ovog odjeljka Bijele knjige je ispitati neka od ključnih kontroverznih pitanja koja su se pojavila tijekom posljednjih nekoliko godina i koja su dovela do zbunjujućih reakcija među zdravstvenim djelatnicima i ženama koje su u potrazi za liječenjem menopauzalne problematike. Cilj nije replicirati već objavljene praktične smjernice za propisivanje MHT koje se već mogu pronaći u raznim lako dostupnim alatima [34, 41, 46], već ažuriranje globalnog konsenzusa IMS temeljem novijih saznanja [47].

### **Kome je MHT namijenjena?**

MHT je indicirana za žene u prirodnoj i kirurškoj menopauzi koje imaju izražene vazomotorne i/ili vulvovaginalne simptome.

### ***Treba li ženama bez simptoma propisati MHT?***

Rasprave oko toga treba li ženama koje su asimptomatske propisivati MHT pobuđuju mnoge kontroverze. Iako je MHT primarno indicirano za ublažavanje tegobnih simptoma menopauze, ono se često netočno promovira kao "eliksir mladosti".

Postoje dobri dokazi da MHT smanjuje učestalost osteoporoze i rizik od prijeloma povezanih s osteoporozom, te je u nekim zemljama (SAD i Australija) MHT registrirana kao primarna indikacija u tom smislu.

Također postoje dobri podaci koji podupiru upotrebu MHT s ciljem smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti, čime ima pozitivan učinak na očekivani životni vijek, ali MHT trenutno nije licencirana nigdje u svijetu za ovu indikaciju.

Također, žene s preuranjenom insuficijencijom jajnika i ranom menopauzom koje ne pate zbog izražene simptomatologije, trebale bi koristiti MHT u svrhu primarne prevencije.

Istovremeno, dokazi o utjecaju MHT na kogniciju i demenciju znatno su manje pouzdani i zahtijevaju daljnja istraživanja.

Sva su ta pitanja iscrpno razmotrena u posljednje četiri Bijele knjige publicirane povodom Svjetskog dana menopauze. Teme su bile preuranjena insuficijencija jajnika [48], zdravlje kostiju [49], kognitivno zdravlje [50] i kardiovaskularnom zdravlje [51].

### ***Smije li se ženama s visokorizični profilom propisati MHT?***

Kao i uvijek u takvim situacijama, dobrobiti liječenja moraju se odvagati u odnosu na potencijalne rizike povezane s MHT. Razumijevanje definicije 'prihvatljivog rizika' može se znatno razlikovati među zdravstvenim djelatnicima i pacijentima.

Na primjer, MHT je konvencionalno kontraindiciran kod žena s rakom dojke s pozitivnim hormonskim receptorima te rakom endometrija. Međutim, ovisno o stupnju utjecaja na kvalitetu života te učinkovitosti i podnošljivosti nehormonskih alternativa, neke žene mogu biti spremne prihvatiti rizik korištenja ili ponovnog korištenja MHT, osobito one koje su liječene u ranom stadiju malignih promjena [52].

U žena s anamnezom VTE, MHT se može razmotriti ako je tromboza posljedica posebnih okolnosti, na primjer velikog kirurškog zahvata ili dugotrajne nepokretnosti, a u obzir dolazi i istodobna primjena antikoagulansa za profilaksu ponovnog VTE incidenta.

U tijeku su projekti za razvoj medicinskih kriterija prihvatljivosti MHT, prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) o kontracepciji, kako bi se pružile specifično gradirane smjernice za niz različitih kliničkih scenarija. Ove će smjernice vjerojatno biti od pomoći u budućnosti, ali su još u razvoju i zahtijevaju univerzalni konsenzus prije primjene [53, 54].

### **Koje vrste i doze MHT primijeniti?**

Čimbenici koji određuju vrstu i dozu MHT uključuju sljedeće:

- preferencije pacijenata
- prisutnost ili odsutnost maternice
- potrebe za kontracepcijom
- vrstu i težinu simptoma
- komorbiditete

Algoritmi propisivanja su nedavno objavljeni [41].

Cilj ovog odjeljka je kritički ispitati neke od kontroverzi koje su se nedavno pojavile u vezi s preporučenom vrstom i dozom MHT.

### **Je li vrsta estrogena važna?**

Četiri se vrste estrogena prirodno javljaju u ljudi: estron, estradiol, estriol i estetrol. Postoje neke tvrdnje, osobito među onima koji promiču složenu bioidentičnu hormonsku terapiju, da je zamjena ovih estrogena u točnim omjerima važna za optimizaciju učinkovitosti i sigurnosti MHT-a. Ova tvrdnja nije dokazana i ostaje jedan od mnogih prijepora o sigurnosti i učinkovitosti složene bioidentične hormonske terapije.

Konvencionalna sistemska MHT koristi konjugirane konjske estrogene (CEE), estradiol i estradiolvalerat. Esterol je već prisutan u modernim kontracepcijskim kombinacijama, a nedavno



je ispitivan i kao lijek za VMS te će vjerojatno uskoro biti dostupan na tržištu. Vaginalna MHT obično sadrži estradiol, estriol ili, u novije vrijeme, dehidroepiandrosteron (prasteron).

Sistemi oralni selektivni modulator estrogenskih receptora (ospemifen) te CO<sub>2</sub> i erbijev laser također su dostupni za liječenje simptoma vulvovaginalne atrofije (VVA)/genitourinarnog sindroma menopauze (GSM). Unatoč ohrabrujućim nalazima iz opservacijskih i nekontroliranih studija, kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja laserske terapije za VVA/GSM još nisu potvrdila prednosti u usporedbi s placebom („sham laser“).

Relativno je malen broj usporednih studija („head-to-head“) koje procjenjuju je li jedna vrsta sistemskog ili lokalnog estrogena u MHT, kao što je konjugirani konjski estrogene (CEE) u odnosu na estradiol, superiorna drugoj u ublažavanju simptoma menopauze. Estron i estriol su biološki slabiji estrogene od CEE i estradiola i ne koriste se u sistemskim pripravcima.

Nedavni pomak prema korištenju transdermalnog estradiola (naljepci/gelovi/sprejevi) podupiru dokazi iz opservacijskih i kontroliranih studija o smanjenom riziku od VTE [55]. Ipak, zabilježene su znatne varijacije u serumskim koncentracijama estradiola u žena liječenih istim transdermalnim pripravkom. Stoga je teško predvidjeti odgovor različitih žena na istu dozu.

Učinkovitost transdermalnog MHT temelji se na dovoljnoj propusnosti kože. Prehrana, alkohol, konzumiranje droga, pušenje, tjelesna aktivnost i stres mogu uzrokovati brze i prolazne promjene u perifernom krvotoku, apsorpciji i metabolizmu. Također, postoje i cirkadijalne varijacije u dermalnom protoku krvi s višim razinama u večernjim satima što povećava apsorpciju [56].

S obzirom na sve te varijable, transdermalni pripravak ne mora uvijek biti najbolja opcija. Ako nema posebnih čimbenika rizika (npr. pretilost, anamneza VTE), malo je razloga zašto se oralni estrogen ne bi mogao propisati. Tada je pravi izbor MHT rezultat preferencija dobro informirane pacijentice.

### **Jesu li vrste progestagena važne?**

Sada već postoje brojni dokazi da su mikronizirani progesteron i biološki slični progestogeni (npr. didrogesteron) bolji izbor u odnosu na androgene progestagene u smislu metaboličkih zbivanja i utjecaja na dojkę [30, 55, 57, 58]. Iako se ta činjenica još ne odražava na regulatorne smjernice niti preskripcijske upute, ipak može značajno utjecati na individualizaciju terapije.

Odabir progestagena također može biti posebno važan s psihološkog aspekta kod žena s poviješću predmenstrualnog sindroma (PMS)/predmenstrualnog disforičnog poremećaja (PMDD) koje često imaju intoleranciju na progestagen [59]. Kod ovih je pacijenatica potrebno smanjiti dozu i trajanje terapije mikroniziranim progesteronom, na primjer, 7-10 dana mjesečno 100 mg (umjesto 200 mg) u sekvencijalnim režimima MHT. Međutim, za žene koje ne podnose progestagen niti u navedenim suboptimalnim dozama i režimima, redovito praćenje ultrazvukom i/ili biopsijom endometrija važno je za isključivanje hiperplazije ili karcinoma endometrija [60]. Vaginalnu primjenu mikroniziranog progesterona mogu čak i bolje podnijeti pacijenti 'osjetljivi na progestagen', ali u većini zemalja nije registrirana za primjenu u okviru MHT. Ostale mogućnosti uključuju intrauterini uložak s levonorgestrelom ili primjenu oralnog tkivno selektivnog estrogenskog kompleksa (TSEC) (CEE/bazedoksifen). Potonji je trenutačno odobren samo u nekoliko zemalja.

### ***Jesu li važne doze estrogena i progestagena?***

**Estrogen.** Nedavno je povećan broj zabrinjavajućih izvješća o slučajevima žena kojima su propisane doze estrogena daleko izvan dozvoljenog raspona. Radi se o tri do četiri puta većim dozama od maksimalno preporučenih za primjenu putem sistemskih naljepaka i gelova s estradiolom. Iako postoje neki dokazi da su potrebne veće doze kako bi se postigla stabilizacija i supresija endogenog ciklusa u žena s PMS-om/PMDD-om i perimenopauzalnom depresijom [61, 62] ili u situacijama gdje je apsorpcija slaba, važno je pridržavati se načela propisivanja u minimalnoj potpuno učinkovitoj dozi gdje je to god moguće. Više doze estrogena također su obično potrebne u žena s preuranjenom insuficijencijom jajnika (POI) i ranom menopauzom kako bi se simptomi u potpunosti obuzdali i postigla optimalna mineralizacija kostiju [48].

Doze estradiola potrebne za postizanje odgovarajućeg konvencionalnog ublažavanja vazomotornih simptoma i zaštite kostiju zapravo su prilično niske (1-2 mg estradiola oralno, 25-50 µg u naljepcima ili 1-2 potiska estrogenskog gela). U nekim slučajevima se dobar učinak na redukciju VMS i dobru stimulaciju koštane pregradnje može postići i formulacijama MHT s ultraniskom dozama (0,5 mg estradiola oralno ili 14 µg transdermalno) [63-65].

Obrazloženje koje podupire načelo korištenja nižih doza MHT-a za postizanje odgovarajuće koristi je manja vjerojatnost štetnih učinaka estrogena (npr. osjetljivost dojki, nadutost, problemi s krvarenjem), uključujući niži rizik od VTE i moždanog udara [66]. Iako rizik od hormonski ovisnog raka dojke nije dokazano ovisan o dozi, pretjerana uporaba MHT potencijalno bi mogla povećati rizik. Odsutnost dokaza nije nužno i dokaz odsutnosti rizika.

Suprafiziološke razine estrogena također predstavljaju rizik od naglog smanjenja učinkovitosti liječenja (tahifilaksije), zbog neosjetljivosti estrogenskih receptora. Iako nije uobičajeno, to se može dogoditi čak i kod visokih doza transdermalnog estrogena [67], kao i kod implantiranih peleta estrogena. Ovaj rizik može se ublažiti propisivanjem estrogena u minimalnim (potpuno) učinkovitim dozama. Pelete estrogena nisu licencirane i zahtijevaju bolju regulativu, ali uz oprezno praćenje razine estrogena mogu biti opcija u nekim zemljama za neke žene čiji se simptomi ne umanjuju oralnom i transdermalnom primjenom MHT.

**Progestogen.** Važno je ponoviti da uobičajeno propisivana doza progestagena osigurava odgovarajuću zaštitu endometrija u skladu sa standardnim smjernicama [41], osim ako je apsolutno neophodno smanjiti dozu u žena koje ne podnose progestagen [68]. Ovo je osobito važno kod sekvencijskih kombiniranih režima MHT gdje je incidencija hiperplazije veća kod dugotrajne uporabe, čak i kod standardnih režima doziranja [69]. Standardne doze progestagena koje se koriste u kombinaciji s estrogenom su 200 mg mikroniziranog progesterona/10 mg didrogesterona tijekom 12-14 dana u sekvencijalnom režimu ili 100 mg progesterona/5 mg didrogesterona u kontinuiranom režimu.

Intrauterini uložak s levonorgestrelom još je jedan način pružanja učinkovite zaštite endometrija kao i kontracepcije, iako nije licenciran za zaštitu endometrija u svim zemljama. Druge moguće opcije za izbjegavanje ili minimiziranje intolerancije na progestagen uključuju TSEC koji sadrži kombinaciju CEE/bazedoksifena [70] i selektivnog tkivnog estrogenskog regulatora aktivnosti (STEAR) tibolona [71]. Nažalost, unatoč potrebi za više opcija za personalizaciju MHT, ovi su proizvodi licencirani u samo nekoliko zemalja.

Nedavno objavljeni rezultati iz studije ELITE pokazuju da je rizik od hiperplazije endometrija moguć čak i kada se vaginalni progesteronski gel kombinira s relativno niskom dozom estradiola od samo 1 mg [72]. Iako vaginalni progesteronski gel više nije licenciran za zaštitu endometrija, ako se progesteron ipak primjeni vaginalno, potrebno je propisati slične doze oralnog progesterona i odmah pristupiti dijagnostici svakog neplaniranog krvarenja.

Ako se doza estrogena poveća, važno je da se doza progestagena također proporcionalno poveća kako bi se osigurala dovoljna zaštita endometrija, iako postoji malo dokaza o učinkovitosti u žena koje koriste veće doze izvan licenciranih okvira [73]. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se odredilo ispravno doziranje progesterona kada se koriste veće doze estrogena, kao što je to kod žena s POI.

### **Monitoriranje doziranja MHT**

Ovdje je načelo propisivanja da trebamo 'prvo liječiti pacijenta, a ne rezultat'. Odnosno, ako pacijentica u menopauzi koja je nastupila u uobičajenoj dobi koristi MHT isključivo za ublažavanje simptoma i postigne potpuno olakšanje svojih simptoma bez ikakvih štetnih učinaka, tada je nepotrebno rutinski provjeravati razine hormona.

Situacije u kojima bi profil hormona mogao biti od pomoći za praćenje MHT su sljedeće:

- neadekvatno ublažavanje simptoma nakon 6-12 tjedana od početka MHT
- dugotrajne nuspojave nakon 6-12 tjedana od početka MHT
- korištenje MHT-a u žena s POI i ranom menopauzom (osobito s jednim ili oba gore navedena problema, ili ako postoji zabrinutost zbog neadekvatne mineralizacije kostiju na dvoenergetskoj rendgenskoj apsorpciometriji (DEXA)).

Važno je napomenuti da se razine estradiola najbolje interpretiraju kod transdermalnih pripravaka jer se oralni estrogen djelomično metabolizira u estron. Masena spektrometrija najbolja je metoda za mjerenje razine estradiola, ali možda nije uvijek dostupna.

### **Zašto je bioidentična MHT toliko popularna u nekim zemljama?**

Bombastične objave o rizicima MHT koje su derivirane iz WHI i drugih studija usmjerile su žene ka pronalaženju drugih opcija za liječenje menopauzalne simptomatologije. Nije pomogla ni činjenica da je MHT u WHI studiji propisivana ženama koje su u prosjeku bile više od 10 godina u menopauzalnom statusu (prosječna dob 63 godine) [23].

Jedna od tih opcija bila magistralni pripravci bioidentičnih hormona, koja se intenzivno promoviraju kao znatno drugačiji i prirodniji u usporedbi s konvencionalnim MHT, a promoviraju je razne medijske slavne osobe i liječnici tzv. funkcionalne medicine.

Promicanje ovih nelicenciranih pripravaka vodi se idejom da njihovo doziranje može precizno odrediti putem testiranja razina različitih hormona u serumu i slini. To mišljenje nije podržano empirijskim istraživanjem koje pokazuje da razine hormona jajnika u žena, osobito u perimenopauzi, mogu značajno varirati tijekom menstrualnog ciklusa [74]. Osim toga, nije utvrđena točnost i pouzdanost testiranja spolnih steroida u slini.

Unatoč nedavno povećanom povjerenju u konvencionalno reguliranu hormonsku terapiju, propisivanje magistralnih pripravaka i dalje se nastavlja u nizu zemalja, posebice u SAD-u, Velikoj Britaniji, Južnoj Africi i Australiji.

The Revised global consensus statement on MHT navodi da se 'upotreba magistralnih hormonskih pripravaka ne preporučuje zbog nedostne regulative, nedokazane sigurnosti i učinkovitosti, te neadekvatne laboratorijske standardizacije' [47, str. 314].

U nedavno publiciranom dokumentu iza kojeg stoji Endocrine Society and the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (SAD) jasno se navodi da nema razloga za rutinsko propisivanje nereguliranih, neprovjerenih i potencijalno štetnih prilagođenih bioidentičnih hormonskih terapija, te da su zabilježeni slučajevi raka endometrija zbog uporabe neadekvatnog progestagena [75-77].

Stoga je važno da regulatori, liječnička društva i zdravstveni djelatnici obavijeste žene da se potencijalne dobrobiti magistralnih varijanti MHT mogu postići s konvencionalno reguliranim i standardiziranim varijantama MHT koje su identičnog sastava kao što ga izlučuje tijelo žene, a čija je učinkovitost i sigurnost rigorozno testirana.

### ***Pretjeruje li se u propisivanju testosterona?***

Još relativno nedavno, testosteron se smatrao isključivo muškim hormonom, iako se endogeno proizvodi i u žena, te se nije preporučao ženama.

Zapravo, nije bilo odobrenih pripravaka za upotrebu kod žena u menopauzi sve do nedavno kada je Therapeutic Goods Administration u Australiji odobrila upotrebu kreme s 1% testosterona za žene s poremećajem hipoaktivne seksualne želje (HSDD).

Propisivanja testosterona ženama većinom je još uvijek je izvan okvira utvrđenih u važećem sažetku karakteristika lijeka (off-label). Najčešće se preporuča 1/10 doze namijenjene muškarcima i tako približno postiže razina testosterona unutar ženskog fiziološkog raspona.

Brojne su randomizirane kontrolirane studije i meta-analize pružile dokaze o učinkovitosti i sigurnosti liječenja HSDD testosteronom u prirodnoj i kirurškoj menopauzi, uz ili bez 'standardne E + P MHT' [78, 79].

Iako postoje dokazi o sigurnosti i učinkovitosti testosterona, preporuka je da se konvencionalni MHT započne prije nego što se propiše testosteron za liječenje dugotrajnog HSDD. Cilj je postizanje dobre estrogenizacije, osobito vaginalno. U The global consensus statement on testosterone for women (Climacteric, 2019) primarno se preporuča praćenje biopsihosocijalnog obrasca pri odlučivanju je li indicirano propisivanje testosterona [80].

Ipak, dokazi o potencijalnim dobrobitima testosterona kod žena s drugim problemima povezanim s menopauzom kao što su kognicija, raspoloženje, energija i opća kvaliteta života, još su uvijek nedostatni. Iako bez čvrstih dokaza, mediji i dalje naglašavaju potencijalnu dobrobit korištenja testosterona u navedene svrhe [81]. Dok se putem dobro dizajniranih studijane utvrdi i dokaže šira dobrobit, primarna indikacija za testosteron i dalje ostaje HSDD, a svi drugi povoljni učinci trebali bi se smatrati sekundarnim [82].

## **Kada započeti i prekinuti MHT?**

Procjena trenutka kada započeti propisivati MHT i dalje ostaje kontroverzna kategorija. MHT je primarno istraživana kod žena koje su ili u postmenopauzi (tj. obično 12 mjeseci nakon zadnje menstruacije) ili kasnoj perimenopauzi (tj. nakon 6 mjeseci amenoreje sa značajno povišenim razinama FSH).

### ***Treba li MHT započeti prije menopauze?***

Period perimenopauze može započeti i desetak godina prije zadnje mjesečnice. Nažalost, perimenopauza je često zanemarena i loše upravljana faza životnog puta žene. Žene u perimenopauzi često doživljavaju istodobnu pojavu različitih simptoma povezanih s menopauzom i ciklusom, koji mogu započeti u srednjim 30-im godinama zbog smanjenja ovarijskog potencijala. Nedavno istraživanje pokazalo je da neočekivane promjene menstrualnog ciklusa, koje su inače dio perimenopauzalnog scenarija, u mlađih žena pobuđuju izrazito stresnu reakciju, umanjujući osjećaj zadovoljstva i dobrog zdravlja [83].

Propisivanje MHT u perimenopauzi nije jednostavno jer fluktuacije u razinama hormona mogu rezultirati epizodama nedostatka estrogena nakon kojih brzo slijede epizode viška estrogena. Povećanje estradiola i nepravilnosti ciklusa tijekom prijelaza u menopauzu mogu biti posljedica događaja izvan luteinske faze koji su, čini se, potaknuti produljenom visokom razinom folikul stimulirajućeg hormona (FSH) u folikularnoj fazi te istovremenim regrutiranjem više folikula [84].

MHT ipak ostaje opcija za žene u perimenopauzi ako su simptomi izraženi. Ipak, treba imati na umu da se, prema dostupnim smjernicama, MHT ne propisuje u fazi tranzicije. Potrebno je znatno više istraživanja kako bi se odredili optimalni režimi MHT za žene u perimenopauzi. Poželjno je propisati sekvencijski režim MHT, ali čak se i pri takvoj opciji učestalo javljaju nepravilna krvarenja.

Druga mogućnost za perimenopauzalne žene je, ako nije kontraindicirano, je konvencionalni kombinirani oralni kontraceptiv na bazi etinilestradiola ili noviji kombinirani oralni kontraceptiv na bazi estradiola ili estetrola. Intrauterini uložak s levonorgestrelom još je jedna vrlo korisna opcija i može se koristiti u kombinaciji s estrogenom.

Daljnja opcija moglo bi biti suzbijanje rezidualne aktivnosti jajnika kombinacijom agonista ili antagonista hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH). U ovakvom je režimu potrebno egzogeno dodati MHT (add-back). Takvi kombinirani proizvodi već postoje za liječenje problema s krvarenjem povezanih s miomima i endometriozom, iako se mogu primjenjivati i pojedinačne komponente [85].

Nehormonske alternative, na primjer antagonisti neurokinin (NK) receptora, teoretski bi se mogle razmotriti, ali one tek treba biti istražene kod žena u perimenopauzi i svakako ne bi bile usmjerene ka liječenju nepravilnosti menstrualnog ciklusa ili kontracepciji.

### **Treba li MHT započeti kod starijih žena koje su već prošle menopauzu?**

Većina preporuka savjetuje oprez kada se radi o propisivanju MHT *de novo* kod žena starijih od 60 godina [34, 46]. Rezultati WHI jasno pokazuju da žene koje započinju MHT u svojim 60-ima, a posebno u 70-ima, imaju veću pojavnost kardiovaskularnih i venskih tromboembolijskih događaja, moždanog udara i raka dojke u usporedbi sa ženama u 50-ima [23].

Većina žena u ovoj starijoj dobnoj skupini ima malo ili nimalo VMS, a svi simptomi VVA/GSM-a mogu se učinkovito liječiti vaginalnim estrogenom. U isto vrijeme, činjenica je da 30-40% žena u 60-ima i 10-15% u 70-ima prijavljuje VMS [86, 87]. Novonastali VMS u tim dobnim skupinama treba istražiti u skladu s kliničkom slikom, kako bi se isključile etiologije kao što su hipertireoza i feokromocitom.

Neke žene koje boluju od osteoporoze, a u dobnoj su skupini iznad 60 godina, ponekad žele izbjeći nehormonske pripravke koji stimuliraju košanu pregradnju (bisfosfonati) zbog njihovih štetnih učinaka. Zato je pri donošenju odluke potrebno pažljivo odvagnuti omjer koristi i rizika svih dostupnih pripravaka [49].

Problemi se posebno javljaju kada žene koje mogu ili ne moraju imati simptome zahtijevaju MHT jer smatraju da su propustile priliku koristiti je u svojim 50-ima, zbog zabrinutosti koje su izazvale studije WHI/MWS ili zato što su prerano prekinule MHT po preporuci svojih liječnika.

Tim ženama treba objasniti da se, prema aktualnim smjernicama, početak MHT ne preporuča u toj dobi. Međutim, ako postoje indikacije za MHT, važno je propisati vrlo niske doze, idealno s transdermalnim estrogenom, kako bi se izbjegli štetni učinci. Primjerice, naljepci sa 25 µg estradiola, 1 potisak estradiol gela ili 1 potisak estradiol spreja transdermalno. U žena koje nisu histerektomirane potrebno je estrogen kombinirati s mikroniziranim progesteronom 100 mg ili didrogesteronom 5 mg radi zaštite endometrija.

### **Kada treba prekinuti MHT?**

Većina regulatornih tijela kao što su Regulatorna agencija za lijekove i zdravstvene proizvode (MHRA), Europska agencija za lijekove (EMA) ili Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) i dalje savjetuju da se MHT treba koristiti u najnižoj dozi tijekom najkraćeg vremena potrebnog za ublažavanje simptoma. Ističu da MHT može povećati rizik od nekih malignih bolesti, venske tromboembolije i moždanog udara, a rizici su izraženiji ako se MHT dulje koristi. Međutim, aktualne smjernice ne postavljaju ograničenja na trajanje korištenja MHT [34, 46, 47].

U smjernicama IMS stoji da 'nema razloga za postavljanje obaveznih ograničenja na trajanje MHT'. „O tome hoće li terapiju nastaviti odlučuje dobro informirana žena i njezin liječnik, ovisno o specifičnim ciljevima i objektivnoj procjeni individualnih dobrobiti i rizika” [34, str.111].

Stoga bi suvremeno upravljanje menopauzom trebalo uključivati personalizaciju u pogledu trajanja korištenja MHT.

### **Zašto je hormonsko liječenje u menopauzi važno?**

#### ***Medikaliziramo li menopauzu pretjerano?***

Menopauza sama po sebi ne zahtijeva liječenje, ali uznemirujući simptomi i stanja koja se s njom mogu povezati zahtijevaju liječenje. Trenutna indikacija za korištenje MHT je liječenje VMS i VVA/GSM. Procjenjuje se da 80% žena pati od VMS, 25% od izrazito naglašenih vazomotornih smetnji, a medijan trajanja simptoma je 8-10 godina. Tto znači da će polovica žena proživljavati simptome dulje od 8-10 godina [88]. ]. U nekim zemljama MHT je, u drugoj liniji, indicirana za liječenje osteoporoze. Epidemiološki podaci govore o tome da će, sko se ne liječe, u dobi od 80 godina u 50% žena biti dijagnosticirana osteoporoza.

Važno je savjetovati žene od samog početka da će simptomi menopauze kao što su VMS i poremećaji spavanja [89], promjene raspoloženja i omaglice (brain fog) s vremenom jenjavati i možda liječenje neće biti potrebno [50]. Nažalost, nemoguće je predvidjeti kada će simptomi refredirati.

Poznato da prijelaz u menopauzu često može biti povezan s nizom drugih neugodnosti kao što je manjak energije uz izražene bolove mišićno-koštanog sustava, te da MHT može pozitivan utjecati na te simptome. Prije propisivanja MHT potrebno je identificirati prevladavajuće simptome i postaviti realne ciljeve u pogledu stupnja očekivanog poboljšanja, kao i vremenskog perioda u kojem se poboljšanje očekuje. Najvažnije je pružiti jasnu i utemeljenu informaciju nakon koje će žena sama izabrati najbolji put.

### **Trebamo li preporučiti nehormonske alternative umjesto ili uz MHT?**

Što je veći raspon mogućnosti liječenja, to je lakše individualizirati terapiju. Kao što je prethodno spomenuto, svaki medicinski tretman trebao bi biti potkrijepljen optimizacijom načina života, prehrane, tjelovježbe, minimaliziranjem alkohola i izbjegavanjem ili prestankom pušenja.

Ženama s izraženom menopauzalnom simptomatologijom treba ponuditi sigurne, učinkovite nehormonske i hormonske opcije utemeljene na dokazima o učinkovitosti i sigurnosti [41]. Opcije bi trebale biti prilagođene osobnim preferencijama i anamnezi - neke žene ne smiju ili ne žele koristiti hormonsko liječenje.

Problem je u nedostatku licenciranih nehormonskih terapijskih opcija koje rezultiraju izvanpreskripcijskom (off-label) primjenom tretmana poput antidepresiva za liječenje VMS. Britanske smjernice The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) iz 2015. vrlo su jasno sistaknule da se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina ne smiju koristiti kao prva linija liječenja VMS-a u žena koje nemaju kontraindikacije za MHT [90].

Nedavna istraživanja rezultirala su novom klasom lijekova, antagonistima NK receptora, koji su već odobreni u nekim zemljama za liječenje VMS [91,92]. Ovo pruža još jednu licenciranu opciju za liječenje menopauzalne simptomatologije, čime se olakšava personalizacija u liječenju.

### **Terapeutska područja koja nisu pokrivena aktualnim indikacijama za MHT**

I dalje postoje značajna područja u medicini gdje bi MHT mogla biti od velike koristi. Naime, neke se teme i dalje nevoljko raspravljaju, a na druga polja nisu dovoljno istražena.

- **VVA/GSM/seksualno zdravlje** Iako su sada dostupne brojne metode i lijekovi za ublažavanje VVA/GSM simptomatologije, još uvijek postoji velika nevoljkost žena da zbog nelagode adresiraju tu problematiku, ali i liječnika da postave ciljana pitanja vezana uz VVA/GSM [93]. Jednako je važno raspraviti moguću problematiku seksualnog zdravlja kao što je HSDD. U tom je smislu potrebno precizno dijagnosticirati i zatim upotrijebiti sve moguće resurse u liječenju korištenjem biopsihoseksualnih metoda i terapije licenciranim proizvodima koji sadrže androgene [94].
- **POI/rana menopauza** Nažalost, javnost kao ni medicinari još uvijek zanemaruju činjenicu u kojoj mjeri neliječenje u ranoj/preranoj menopauzi može narušiti zdravlje i kvalitetu

života. U prošlosti su žene s POI nazivane "izgubljenim plemenima". Imperativ je da se žene koje su prerano doživjele menopauzu potaknu da čim prije artikuliraju svoju problematiku kako bi se na vrijeme postavila dijagnoza, a zatim propisala adekvatna MHT, osim ako to nije medicinski kontraindicirano. Bijele knjige i ažurirane smjernice su važne, ali učinkovite samo ako postoji odgovarajuća distribucija i prijevod informacija na globalnoj razini. Smjernice POI Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) trenutno se ažuriraju i uskoro će biti dostupne [95].

- **Perimenopauza** Važno je još jednom naglasiti da, osim simptoma povezanih s menopauzom, ovo razdoblje života žene može biti povezano i sa značajnim poremećajima ciklusa, PMS-om/PMDD-om i seksualnom problematikom [96].
- **Jatrogena menopauza** zbog:
  - **Benigni tumori/malignomi koji nisu ovisni o hormonima** Zabrinjavajuće je da se mnogim ženama u jatrogenoj menopauzi nakon liječenja benigne ili o hormonima neovisne neoplazme ne propisuje MHT. Naime, dobro su poznati kratkoročni i dugoročni rizici POI i rane menopauze na kvalitetu života, multimorbiditet i mortalitet, osobito nakon bilateralne ooforektomije [97]. Predugo je fokus liječenja maligne bolesti bio isključivo na godinama preživljenja. Dugovječnost je važna kategorija, ali je neodstna bez kvalitetnog života koji uključuje i kvalitetnu seksualnost [98].
  - **Hormonski ovisni malignomi** Širok je spektar mogućnosti liječenja koje se mogu primijeniti nakon hormonski ovisne zloćudne bolesti [98]. Ohrabrujući su rezultati istraživanja nehormonskih terapijskih opcija. Primjerice, antagonisti NK receptora mogu se potencijalno koristiti u žena s poviješću zloćudnih bolesti pozitivnih na hormonske receptore kojima je kontraindicirana uporaba MHT.

### Gdje je MHT dostupna?

Žene u zemljama s niskim i srednjim bruto-nacionalnim dohotkom imaju ograničen ili nikakav pristup MHT. što učiniti?

U velikom broju zemalja dostupno je malo ili nimalo opcija MHT. Čak i tamo gdje jest, manjkav je stručni i etički nivo potencijalnih propisivača pa je upitna učinkovitost i sigurnost liječenja [99].

Nacionalna i međunarodna društva za menopauzu igraju važnu ulogu u pružanju edukacije. IMS trenutno koordinira 64 pridružena nacionalna društva za menopauzu kroz Vijeće pridruženih društava za menopauzu (Council of Affiliated Menopause Societies, CAMS) a registrirani pojedinačni članovi IMS dolaze iz 90 zemalja.

CAMS je lansirao inovativnu platformu s uputama kako pokrenuti Društvo za menopauzu u zemljama gdje još ne postoji. Uz to, razvijen je i tzv. 'Holding Hands Program' kroz koji etablirana društva savjetuju i podržavaju akcije i rad manjih društava. Mjesečni webinar 'Menopause Hour' pružaju edukaciju na domicilnim jezicima o pitanjima od nacionalne i regionalne važnosti. Ovi su programi pružili kritične smjernice za formiranje i kontinuirani rast Društava za menopauzu diljem svijeta. U novije vrijeme Društva za menopauzu osnovana su u Africi i na Bliskom Istoku. Kontinuirani rast broja Društava za menopauzu diljem svijeta od vitalne je važnosti za rješavanje



kritično manjkave obuke zdravstvenih djelatnika i za edukaciju žena generativne dobi o utjecaju menopauze na njihovo zdravlje.

### **Potiču li influenceri (medicinski, politički i društveni) nerealna očekivanja ili vraćaju ravnotežu tamo gdje bi trebala biti?**

Nedavno je u mnogim zemljama, posebice u Ujedinjenom Kraljevstvu, došlo do 'renesanse' u popularizaciji menopauze i posljedičnog interesa za MHT. Prepoznavanje potencijalnog utjecaja menopauze na zdravlje žene konačno je došlo u fokus javnosti, zdravstvenih djelatnika i, što je najvažnije, kreatora zdravstvene politike.

Iako je ovo dobrodošao i pozitivan trend, došlo je do nekih neočekivanih posljedica koje su manje poželjne:

- nerealna očekivanja o tome što se može postići s trenutno dostupnim modalitetima liječenja, uključujući MHT
- razočaranje ako MHT ne postigne željeni učinak na ublažavanje simptoma, posebno u domenama raspoloženja i kognicije
- razočaranje zbog neočekivanih štetnih učinaka
- nedostupnost MHT
- poteškoće u pristupu primarnoj ili sekundarnoj razini zdravstvene skrbi u menopauzi bilo zbog nedostatka resursa ili nedostatka stručnosti
- komercijalizacija menopauze kojom se ponekad ordiniraju nepotrebne pretrage ili propisuju neučinkoviti ili nepotrebni pripravci
- širenje mreže samozvanih stručnjaka s malo ili nimalo obuke

Ove su posljedice djelomično nastale jer su ovu 'renesansu' potaknule medijski eksponirane osobe, a ne zdravstvena administracija. Stoga je važno da Ministarstva zdravstva u potpunosti razviju koordinirane pristupe upravljanju menopauzom kako bi se osigurali odgovarajući klinički i obrazovni resursi te otvoren pristup informacijama utemeljenim na dokazima, MHT i alternativama.

### **Potencijalni sukobi interesa**

U okvirima menopauzalne medicine, možda više nego u mnogim drugim područjima medicine posebno je problematično pitanje mogućih sukoba interesa i uloge farmaceutske industrije. Utjecaj farmaceutskih kompanija u skrbi za menopauzu posebno teško prihvaćaju oni koji smatraju da je menopauza prirodna faza u životu žene i ne zahtijeva liječenje *per se*.

Iako je donekle razumljivo da se suradnja s farmaceutskom industrijom ponekad može smatrati neetičkom, realnost je drugačija – zdravstvena administracija i javne znanstvene institucije nemaju dovoljne resurse za pokretanje dugotrajnih velikih randomiziranih istraživanja. Naime, velik broj relevantnih studija čiji su rezultati značajno doprinjeli razvoju medicine ne bi bili dosegnuti bez potpore farmaceutske inndustrije.

Stav IMS-a i većine Društava za menopauzu jest da suradnja s farmaceutskom industrijom može biti etična ako su zadovoljeni slijedeći uvjeti:

- suradnja je javna, a primarna dobrobit je usmjerena ka ženi/pacijentici
- svaka suradnja je potpuno transparentna uz jasno deklariranje svih mogućih podataka o eventualnom sukobu interesa
- razvoj lijekova je usmjeren ka istraživanju novih terapijskih mogućnosti i nije isključivo vezan uz povećanje financijske dobiti
- potpore za edukaciju zdravstvenih djelatnika i javnosti su neograničene i nemaju promidžbenih elemenata, a kreatori edukacijskih modaliteta su isključivo Društva za menopauzu, ne farmaceutska industrija.

Čvršći angažman zdravstvene administracije kroz osiguravanje odgovarajućih resursa ključni je uvjet neovisnosti o farmaceutskoj industriji. Potpora vladinih ureda za zdravstvo, pogotovo u zemljama s niskim ili srednjim dohotkom, važan je element pri organizaciji neovisnih istraživanja i edukacije zdravstvenih profesionalaca. Pri tome se, naravno, također moraju slijediti ekvivalentni etički standardi [100].

### **Uloga regulatornih tijela**

Primarna uloga regulatornih agencija kao što su EMA, FDA i MHRA je zaštita i promocija javnog zdravlja. Uz to, pri registraciji novih medicinskih proizvoda, važno je da imaju ili iskoriste sve raspoložive znanstvene resurse s ciljem donošenja uravnoteženih prosudbi o proizvodima koje ocjenjuju.

Stoga bi bilo vrlo korisno kada bi ta tijela rutinski surađivala s nacionalnim i međunarodnim društvima za menopauzu koja predstavljaju medicinske profesionalce koji skrbe za žene kojima su ovi proizvodi namijenjeni. Primjeri gdje bi ova suradnja mogla koristiti:

- Obuzdavanje širenja mreže klinika koje propisuju magistralne bioidentične hormone, unatoč dostupnosti konvencionalne body-identične MHT
- Inzistiranje da se u nekim zemljama, unatoč nepostojanju bilo kakvih dokaza o štetnosti, uklone 'standardne' oznake upozorenja, crni okviri kojima su omeđena upozorenja (black box) o rizicima (npr. kardiovaskularni poremećaji/demencija/rak dojke/rak endometrija) s letaka kojim su opremljeni medikamenti za lokalnu uporabu s niskim dozama estrogena
- Nedosljedan pristup regulatora na globalnoj razini pri dodjeli registracija, primjerice intrauterini uložak s levonorgestrelom nije licenciran kao dio MHT u SAD-u i Kanadi
- Nevoljkost licenciranja testosterona za upotrebu u žena, trenutno je licenciran samo u Australiji
- Tendencija fokusiranja na jedan aspekt rizika kod MHT, na primjer rak dojke, dok se ne uzima u obzir ukupni omjer koristi i rizika [101].

Osim ako ne postoje posebni razlozi, dosljedan pristup ovim i drugim pitanjima na globalnoj razini važan je za buđenje povjerenja i olakšavanje pristupa sigurnim i učinkovitim proizvodima, bez geografske ili etničke diskriminacije.

### **Uloga IMS i drugih društava za menopauzu**

Društva u menopauzi igraju važnu ulogu u unapređenju razumijevanja, liječenja i upravljanja zdravljem žena u menopauzi i generativnoj dobi života žene. Rad ovih društava uključuje:

- poticanje istraživanja
- razvoj i širenje obrazovanja za zdravstvene djelatnike, žene i zajednicu
- zagovaranje vladinih politika financiranja
- promicanje pravedne raspodjele i pristupa liječenju
- borba protiv dezinformacija i stigme.

IMS, kao jedino globalno društvo za menopauzu, putem CAMS-a okuplja nacionalna i regionalna društva za menopauzu s ciljem bolje povezanosti u edukacijskim i istraživačkim procesima kao i koordinaciji stavova prema zdravstvenoj administraciji.

Kao članice CAMS-a, društva rade zajedno na razvijanju resursa, razmjeni informacija i međusobnoj kolaboraciji. IMS, putem programa CAMS Holding Hands, radi na uspostavljanju društava za menopauzu u područjima gdje ih nema. IMS, u partnerstvu s članovima CAMS-a, stvara najsuvremenije obrazovne resurse i organizira tematske događaje. Razvijeni i podržani od strane vodećih svjetskih stručnjaka za menopauzu, ovi resursi osiguravaju da se najnovija znanstvena postignuća i novi svjetski trendovi adekvatno promoviraju te da budu dostupni podjednako zdravstvenim profesionalcima i ženama.

Ovaj opsežni portfelj obrazovnih resursa i alata, preveden je na više jezika. Mnogi od njih dostupni su besplatno s ciljem širenja znanja i poticanja međukulturološkog dijaloga. MHT je ključna tema u ovom portfelju, a uključuje sljedeće:

- bienalni Svjetski kongres menopauze
- Svjetski dan menopauze
- znanstveni časopis Climacteric
- IMPART, besplatni online tečaj za zdravstvene djelatnike
- stručna recenzija ključnih znanstvenih radova (Menopause Live)
- mjesečna serija webinarara
- mjesečna serija intervjua
- mjesečni CAMS webinar
- niz kliničkih kolokvija – tematski okrugli stolovi stručnjaka za menopauzu
- ažuriranje preporuka IMS-a o zdravlju žena u srednjim godinama i menopauzi s ciljem publiciranja najnovije verzije Globanog konsenzusa o MHT
- partnerstvo IMS-a s ESHRE-om, Američkim društvom za reproduktivnu medicinu (ASRM) i Monash Centrom za zdravstvena istraživanja i implementaciju (MCHRI), koje je rezultiralo nedavnom objavom ažuriranih smjernica za POI
- pouzdane Informacije o menopauzi utemeljene na dokazima namijenjene javnosti.

Ključno je da sva društva za menopauzu i zdravstvene organizacije na nacionalnoj i globalnoj razini rade u partnerstvu na rješavanju polariziranih pogleda na menopauzu zbog kojih se žene često osjećaju zbunjeno i obespravljeno. Jedini način za razvoj i promicanje budućeg etičnog pristupa menopauzi jest globalna kolaboracija u jednoj menopauzalnoj zajednici.

### **Budućnost menopauzalne medicine**

Prošlo je mnogo vremena od registracije prvih komercijalno dostupnih estrogena i gestagena. Trenutačno se čini da konvencionalno licencirani MHT identičan tijelu nudi neke prednosti u

odnosu na konjugirane estrogene i sintetske progestagene derivirane iz androgena. Razočaravajuće je da regulatorne smjernice ne prepoznaju razlike u biološkim i kliničkim učincima s 'prirodnijim' vrstama konvencionalno regulirane MHT. Transparentno financiranje istraživanja u menopauzalnoj medicini ključno je za daljnju procjenu dobrobiti i sigurnosti modernih vrsta MHT te za razvoj i identificiranje novih opcija liječenja koje minimaliziraju štetne učinke i povećavaju dobrobit. Ključni prioritet istraživanja je kritička procjena mišljenja nekih agencija i medija da sve vrste MHT imaju identičan učinak na zdravstvene probleme povezane s menopauzom.

Kroz istraživačko partnerstvo s farmaceutskom industrijom, TSEC-ovi i selektivni modulatori estrogenskih receptora razvijeni su kao pristupi liječenju koji održavaju dobrobiti, istovremeno minimalizirajući štetne učinke. Kontinuirano istraživanje i razvoj komplementarnih, kognitivnih i licenciranih nehormonskih formula koje su namijenjene ženama koje ne mogu ili koje ne žele koristiti MHT je ključno. Dobar primjer suradnje s industrijom je poboljšano razumijevanje hipotalamičkih patofizioloških procesa koji dovode do nastanka izraženih simptoma menopauze. Ova je suradnja rezultirala novim terapijskim mogućnostima kao što su antagonisti NK receptora koje mogu koristiti žene koje zaziru od MHT ili je u njih MHT kontraindicirana.

Bolje razumijevanje farmakogenetike olakšat će individualizaciju terapijskih opcija za upravljanje simptomima povezanim s menopauzom i također promijeniti omjer koristi i rizika u korist primarne prevencije u žena za koje se smatra da su izložene riziku za kronične bolesti koje su povezane s nedostatkom estrogena. Savjetodavna tijela kao što je United States Preventive Services Taskforce (USPSTF) trenutno ne preporučuju MHT za primarnu prevenciju [102] usprkos povoljnim dokazima o dobrobitima za kost i kardiovaskularni sustav, suprotstavljajući se kritičkim osvrtima eksperata menopauzalne medicine [103, 104].

## **Zaključci**

Menopauza je važna prekretnica u životu žene i vjerojatno je dio evolucijskog slijeda u ljudi. Iako je prepoznata još u Hipokratovo vrijeme, menopauza je dobila na važnosti jer je značajan događaj koji ne treba smatrati samo dijelom procesa starenja.

Suvremeni je fokus na osnaživanju žena da proaktivno upravljaju simptomima menopauze. Također je važno promicati pozitivan pogled na menopauzu kao prirodnu fazu u životu žene i priliku za ponovnu procjenu i rješavanje trenutnih i budućih zdravstvenih problema.

Prestanak aktivnosti jajnika može osloboditi žene od uznemirujućih simptoma povezanih s menstrualnim ciklusom kao što su PMS/PMDD, menstrualna migrena i bolna obilna menstruacija [105]. To je također prilika da odahnu od brige zbog neželjene trudnoće te istovremeno poticaj da se ponovno afirmiraju u raznim aspektima života.

Općenito, pristup informacijama utemeljenim na dokazima i sigurnim i učinkovitim mogućnostima liječenja je nedostatna. Kontinuirani napredak u osposobljavanju pružatelja zdravstvenih usluga i obrazovanju žena srednjih godina optimizirati će ne samo osobno, već zdravlje i produktivnost u zajednici te smanjiti teret kojeg nosi skrb za oboljele od kroničnih nezaraznih bolesti koje su glavni zdravstveni problem u dvadesetprvom stoljeću.

Unapređenje skrbi i obrazovanja u menopauzi na globalnoj razini također može pomoći u odbacivanju pogrešnih predodžbi i smanjenju stigme o menopauzi i starenju i time potaknuti više

žena da potraže adekvatnu pomoć. Medicinari u cijelom svijetu dužni su pružiti poticajno, informativno okruženje u kojem žene mogu slobodno razgovarati o menopauzi, izraziti svoju zabrinutost i prioritete te dobiti personaliziranu njegu kako bi optimizirale svoje zdravlje.

### **Ključna bilješka**

Dok se većina osobnih iskustava s menopauzom odnosi na cisrodne žene (koje su rođene kao žene i identificiraju se kao žene), transrodni muškarci i neki ljudi koji se ne identificiraju kao muškarci niti kao žene također doživljavaju menopauzu. Ova se Bijela knjiga odnosi na 'žene' koje rutinski ne ističu rodni identitet.

Podaci o iskustvima transmenopauze u rodno različitim osoba su manjkavi. Trans i rodno različite osobe imaju jedinstvene zdravstvene potrebe povezane s dobi koje bi kliničari trebali uzeti u obzir [106].

### **Izjave o mogućem sukobu interesa**

N. Panay je primao honorare za savjetodavni rad od Abbotta, Astellasa, Bayera, Besinsa, Gedeona Richtera, Mitre, Theramexa i Viatrisa.

S.B. Ang je primao honorare i potpore za putovanja od Organona, Novo Nordiska, Pfizera i Amgena, a trenutni je glavni tajnik IMS-a.

R. Cheshire nema potencijalnih sukoba interesa za prijavu.

S.R. Goldstein izvještuje o sljedećim trenutačnim potencijalnim sukobima interesa: Astellas Pharma i Pfizer, za koje sudjeluje u Savjetodavnom odboru za ginekologiju (GYN); Bayer i Mithra, kao Odbor za praćenje podataka i sigurnosti (DSMB); Mylan, za kliničko povjerenstvo za prosuđivanje; Cook Obstetric/Gynecology (OB/GYN), kao savjetnik.

P. Maki je u savjetodavnom odboru za Astellas i Bayer i ima vlasnički udjel u Estrigenixu, MidiHealthu i Respinu.

R.E. Nappi je dobila honorare za savjetodavni rad od tvrtki Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Exeltis, Fidia, Gedeon Richter, Merck & co, Novo Nordisk, Shionogi, Theramex, Viatris i Vichy.

### **Financiranje**

Ovaj je tekst realiziran bez ikakve financijske potpore.

## Literatura

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyoodeen NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021-2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/ s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016. 00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.

- [17] Pliny the elder. *Natural history*. vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *the beatification of the ladies*. 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause*. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause*. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women’s health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409– e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer Res treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):cD002229. doi: 10.1002/ 14651858.cD002229.pub4.

- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner’s toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.



- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts’ perspective. *expert Rev clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and pre- menstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.

- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01. AOG.0000137833.43248.79.
- [66] Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/ j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating

Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.

- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust.* 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric.* 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric.* 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.
- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric.* 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health.* 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause.* 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] Hale Ge, Hughes cl, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep.* 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause.* 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GMe.0000000000000196.
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause.* 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen intern Med.* 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.

- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women’s daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl\_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comninos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillo WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.

- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women’s experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024. 2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

## **Dodatak 1. Sažetak ključnih točaka načela propisivanja hormonske terapije u menopauzi (MHT) – 5W**

### **1) Za koga je MHT?**

#### **Uobičajene indikacije za MHT**

- Uznemirujući vazomotorni (VMS) i simptomi vulvovaginalne atrofije/genitourinarnog sindroma menopauze (VVA/GSM)
- Prevencija osteoporoze (prva linija u nekim zemljama, druga linija u drugima)
- Asimptomatske žene
- MHT je prvenstveno indiciran za simptomatske žene
- MHT ne treba smatrati 'eliksirom mladosti'
- MHT trenutno nije indiciran za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti ili demencije u žena u uobičajenoj dobi za menopauzu, ali je važna preventivna terapija za žene s primarnom insuficijencijom jajnika (POI)/ranom menopauzom, čak i ako su asimptomatske

#### **Žene s visokim rizikom**

- Potrebno je pažljivo savjetovanje o omjeru koristi i rizika kao i kod svakog drugog lijeka
- Definicija 'prihvatljivog rizika' variraju - potrebna je personalizacija propisivanja
- Korisno je praćenje suvremenih kriterija medicinske opravdanosti podobnosti (kao i kod kontracepcije)

### **2) Koje vrste i doze MHT treba propisivati?**

#### **Vrsta estrogena**

- Nema dokaza da je potrebno propisivati točan omjer sva četiri estrogena (estron, estradiol, estriol, estetrol).
- Većina dostupnih estrogena će ublažiti VMS i VVA/GSM ako se koriste u dovoljnim dozama
- Unatoč biološkim razlikama između vrsta estrogena u MHT, malo je dokaza o klinički značajnim razlikama u učinkovitosti i sigurnosti
- Put isporuke (tj. oralni u odnosu na neoralni) ima kardiometabolički značaj (npr. nema rizika od venske tromboembolije [VTE] s transdermalnim estrogenom)
- Zdrave žene u uobičajenoj dobi za menopauzu mogu dobiti oralni MHT ako žele ili ako ne mogu apsorbirati ili su alergične na transdermalni estrogen

#### **Vrsta progestagena**

- Primarna indikacija za progestagene u MHT je sprječavanje hiperplazije/raka endometrija
- Većina gestagena to postiže ako se koristi u dovoljnoj dozi/trajanju
- Postoje razlike u toleranciji i sigurnosti progestagena koje treba uzeti u obzir pri propisivanju MHT
- Progesteron identičan tijelu i gestageni slični tijelu (npr. didrogesteron) imaju manje negativan učinak na kardiometaboličke markere i markere rizika za dojke od androgenih gestagena

## Doze estrogena i progestagena

- Propisivanje MHT-a treba biti u minimalnim potpuno učinkovitim dozama, kako bi se postigle maksimalne dobrobiti s minimalnim štetnim učincima
- Ako se doza estrogena poveća u formulacijama MHT bez fiksne doze, dozu progestagena također treba povećati kako bi se održala odgovarajuća zaštita endometrija
- U žena s intolerancijom na progestagen, može biti potrebna niža doza i trajanje – obavezan je nadzor endometrija uz ultrazvuk ± histeroskopija ± biopsija endometrija
- Ostale opcije (možda nisu licencirane/dostupne u nekim zemljama) uključuju vaginalni progesteron, intrauterini levonorgestrel i oralni tkivno selektivni estrogenski kompleks (TSEC) (konjugirani konjski estrogene [CEE]/bazedoksifen)

## Praćenje MHT

- Rutinski profili hormona nisu potrebni za početak ili praćenje MHT-a u žena u uobičajenoj dobi za menopauzu
- Hormonalni profili mogu biti korisni u sljedećim okolnostima, osobito ako je već pokušana promjena režima:
  - Neadekvatno ublažavanje simptoma nakon 12 tjedana od početka/prelaska na MHT
  - Trajni štetni učinci nakon 12 tjedana od početka/prelaska na MHT
  - Korištenje MHT-a u POI/ranoj menopauzi, posebno ako postoje problemi s učinkovitošću/štetni učinci ili zabrinutost zbog osteopenije/osteoporoze
  - NB: razine estradiola su najreprezentativnije za učinak transdermalne estrogenske terapije, mjerene tehnikama masene spektrometrije

## Magistralni bioidentični hormonski pripravci

- Magistralni bioidentični hormonski pripravci se ne preporučuju zbog neadekvatne regulative, nedovoljno rigoroznog testiranja sigurnosti i učinkovitosti te standardizacije serija i mjera čistoće
- Potencijalne koristi složene bioidentične hormonske terapije mogu se postići s konvencionalno reguliranom MHT identičnim tijelu, čija je učinkovitost i sigurnost rigorozno testirana

## Testosteron

- Testosteron je važan ženski hormon, čije razine prirodno padaju tijekom života žene
- Primarna indikacija za nadoknadu testosterona kod žena je poremećaj hipoaktivne seksualne želje (HSDD) – uznemirujući nizak libido
- Dobrobiti za druge simptome (npr. kogniciju, raspoloženje) nisu utvrđene temeljem trenutno dostupnih podataka i ne bi trebale biti primarna indikacija za propisivanje
- Treba slijediti biopsihosocijalni pristup za dijagnozu HSDD-a, a u propisivanju slijediti smjernice globalnog konsenzusa
- Pripravci testosterona u većini zemalja nisu licencirani za žene, zahtijevaju nižu titraciju pripravaka za muškarce kao što su gelovi (obično 1/10 doze za muškarce)

## 3) Kada treba započeti i prekinuti MHT?

### Preuranjena insuficijencija jajnika/rana menopauza

- Hormonsku terapiju (MHT ili kombinirane oralne kontraceptive (COC)) treba započeti što je prije moguće nakon dijagnoze POI/rane menopauze, osim ako ne postoje kontraindikacije

- Rano započinjanje liječenja vraća kvalitetu života i smanjuje rizik od dugoročnih zdravstvenih rizika (osteoporoza/kardiovaskularne bolesti/demencija)
- Liječenje treba nastaviti barem do uobičajene dobi za menopauzu, a nakon toga razmotriti personalizirani nastavak MHT-a na temelju procjene koristi i rizika

### **Premenopauza/perimenopauza**

- MHT je trenutno indiciran za žene u menopauzi/kasnoj perimenopauzi
- Simptomi povezani s menopauzom često počinju u predmenopauzi ili ranoj perimenopauzi
- MHT se kod ovih žena može koristiti izvan registracijskih preporuka, ali se mogu pojaviti učestalije nuspojave zbog povremenih navala endogenog estrogena
- KOK se mogu koristiti kod žena koje nemaju kontraindikacija osim dobi; noviji KOK s estradiolom i estetrolom mogu imati manji rizik od VTE
- Hitno je potrebno istražiti noviepristupe liječenja u premenopauzi/perimenopauzi

### **Starije žene u postmenopauzi (≥60 godina)**

- Rutinsko započinjanje MHT-a u dobi od 60 godina nadalje ne preporučuje se zbog potencijalno povećanih rizika (npr. VTE s oralnim MHT, moždani udar)
- Korištenje MHT-a za liječenje/prevenciju osteoporoze u žena ≥60 godina ne preporučuje se kao opcija prve linije
- Prihvatljivo je personalizirano propisivanje na temelju procjene koristi i rizika, osobito u žena s postojećim VMS
- Liječenje VVA/GSM simptoma lokalnim estrogenom preporučuje se u ovoj dobnoj skupini i nije kontraindicirano

### **Kada treba prekinuti MHT?**

- Ne smiju se postavljati proizvoljna ograničenja (npr. 5 godina) na trajanje uporabe MHT-a
- Treba primijeniti personalizirani pristup, osnažujući žene da donesu individualnu odluku utemeljenu na dokazima
- Stalna primjena MHT-a umjesto započinjanja MHT-a u žena ≥60 godina može biti povezana s povoljnijim profilom rizika i koristi za kardiovaskularne/VTE događaje

## **4) Zašto je MHT važna?**

### **Je li menopauza pretjerano medikalizirana?**

- Menopauza ne zahtijeva nužno liječenje osim optimizacije načina života, prehrane, tjelovježbe itd.
- Međutim, pružatelji zdravstvenih usluga trebali bi proaktivno identificirati tegobne simptome i rizike povezane s menopauzom
- Liječenje MHT-om i alternativnim lijekovima uvijek treba poduprijeti mjerama za optimizaciju zdravlja i terapijama razgovorom ako je indicirano
- Omogućavanje rutinskog "pregleda u menopauzi" na globalnoj razini moglo bi pomoći u smanjenju patnje i učestalosti nezaraznih kroničnih bolesti ranim otkrivanjem problema putem probira, osobito zato što je VMS povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti
- Vizija Međunarodnog društva za menopauzu (IMS) je da će sve žene diljem svijeta imati jednostavan i ravnopravan pristup znanju i zdravstvenoj skrbi utemeljenoj na dokazima, što će ih osnažiti da donesu potpuno informirane odluke o zdravlju već u srednjoj životnoj dobi.



## **Uloga nehormonskih opcija**

- Što je veći raspon mogućnosti liječenja, to je lakše individualizirati upravljanje menopauzom
- Žene koje odluče ne koristiti hormonske terapije ili u kojih MHT nije dovoljno obuzdala simptome/registirani su štetni učinci/imaju kontraindikacije za MHT, trebale bi imati mogućnost odabira nehormonskih opcija utemeljenih na dokazima
- Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)/inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) ne smiju se koristiti rutinski za liječenje VMS-a u žena koje nemaju kontraindikacije za MHT
- Pristup terapijama razgovorom, na primjer kognitivno bihevioralne terapije/hipnoterapije, treba poboljšati u većini zemalja
- Tekući razvoj i pristup nehormonskim opcijama s indikacijom za VMS, na primjer antagonistima receptora neurokinina (NK), imperativ je za proširenje terapijskih izbora

## **Nedostignuti ciljevi**

Unatoč poboljšanoj svijesti o menopauzi ciljevi još uvijek nisu postignuti:

- VVA/GSM – simptomi pogađaju više od 50% populacije u postmenopauzi, a ipak samo manjina prima topikalnu MHT
- POI/rana menopauza – veća prevalencija nego što se prvobitno mislilo (pojavnost POI do 4% posebno u zemljama s niskim i srednjim dohotkom [LMICs]); mnoge se žene još uvijek javljaju prekasno ili se uopće ne javljaju u fazi kojoj se komplikacije još uvijek mogu spriječiti
- Perimenopauza – simptomi su prisutni i uznemirujući, ali hormonska se liječenje izbjegava zbog fluktuirajućih razina hormona iako bi se dobrom titracijom mogao postići uspjeh
- Jatrogena menopauza zbog:
  - Benigni uzroci/rak koji nije ovisan o hormonima – MHT se obično može propisati, ali se često izbjegava što rezultira patnjom i bespotrebim tizikom za nezarazne kronične bolesti
  - Rak ovisan o hormonima – treba proaktivno razgovarati o omjeru koristi i rizika MHT-te predložiti nehormonske opcije

## **5) Gdje je MHT dostupna?**

### **Pristup MHT u zemljama s niskim i srednjim dohotkom**

- Žene u mnogim zemljama, posebno u zemljama s niskim i srednjim dohotkom imaju malo ili nimalo pristupa MHT niti alternativnim mogućnostima – ovu situaciju treba poboljšati
- Nacionalna i međunarodna društva za menopauzu igraju vitalnu ulogu u poboljšanju svijesti i pružanju obrazovanja o menopauzi i MHT-u – to se može postići prijevodom smjernica na domicilni jeik/online obrazovnim alatima/aplikacijama/umjetnom inteligencijom (AI), itd.
- Poboljšana zdravstvena skrb u menopauzi ključna je s obzirom na globalno starenje i pandemiju nezaraznih bolesti u ovom Desetljeću zdravog starenja koje su proklamirali Ujedinjeni narodi

### **Društveni i politički utjecaji**

- Dezinformacije u društvenim i drugim medijima mogu dovesti do zbunjujućih zaključaka
- Očekivanja o potencijalnim dobrobitima i rizicima MHT često se ne podudaraju sa stvarnošću i mogu dovesti do razočaranja za korisnice MHT

- Vlade, zdravstveni djelatnici i društvo općenito imaju dužnost brinuti se o potpunom informiranju žena o menopauzi kako bi ih osnažili u donošenju pravog izbora
- Odgovarajući savjeti o menopauzi/MHT-u imaju će društvene, ali i osobne koristi kroz:
  - Smanjenje društvenog tereta zdravstvene zaštite
  - Poboljšane učinkovitosti i produktivnosti na radnom mjestu

### **Napomene**

- 1) Molimo pogledajte cijeli rukopis za više detalja u vezi s vrstama MHT, dozama, režimima, referencama itd.
- 2) Veza na web stranice IMS (<https://imsociety.org>) i informacije o menopauzi (<https://menopauseinfo.org>).
- 3) Gestageni = progesteron i sintetski progestini.