

Slovensko menopavzno društvo

Strokovna priporočila o menopavzni medicini

2021

Strokovna priporočila o menopavzni medicini

Avtorji

- Marko Mlinarič, dr. med., Ginekološka ambulanta, Cesta zmage 1, 1410 Zagorje ob Savi.
E-pošta: info@ginekoloska-ambulanta.si
- Prof. dr. Darja Arko, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
- Doc. dr. Matija Barbič, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
- Prim. mag. Alenka Pretnar - Darovec, dr. med., Reboljeva 5, 1000 Ljubljana
- Prim. Jože Darovec, dr. med., Reboljeva 5, 1000 Ljubljana
- Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., svetnica, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani in Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- Doc. dr. Nena Kopčavar Guček, dr. med., spec., prim., ZD Ljubljana, Enota Vič, Šestova ul. 10, 1000 Ljubljana in Katedra za družinsko medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani
- Doc. dr. Mateja Legan, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
- Prof. dr. Marija Pfeifer, dr. med., Trnovski pristan 12, 1000 Ljubljana
- Viš. pred. dr. Darija Ščepanović, viš. fiziot., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
- Dr. Marjeta Tomažič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- Doc. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
- Prim. Lucija Vrabič Dežman, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveno varstvo žensk, Gosposvetska ulica 10, 4000 Kranj

Izdajatelj in založnik: Slovensko menopavzno društvo in Zdravniška zbornica Slovenije

Uredništvo: Marko Mlinarič, prim. Lucija Vrabič Dežman

Recenzija: prim. mag. Alenka Pretnar - Darovec, prof. dr. Marija Pfeifer

Lektoriranje: Metka Bartol, Meba, s. p.

Računalniška postavitve in priprava za tisk: Stanislav Oražem

Tisk: Tiskarna Povše

Naklada: 9.950 izvodov

Strokovna priporočila o menopavzni medicini

Mlinarič M, Arko D, Barbič M, Pretnar - Darovec A, Darovec J, Geršak K,
Kopčavar - Guček N, Legan M, Pfeifer M, Ščepanović D, Tomažič M, Žegura Andrić B,
Vrabič Dežman L.

Ključne besede

menopavza, menopavzna medicina, multidisciplinarna obravnava, hormonsko nadomestno zdravljenje, priporočila

Keywords

menopause, menopausal medicine, multidisciplinary treatment, hormone replacement therapy, recommendations

Povzetek

Menopavza je pomembna prelomnica v življenju žensk, saj pomeni konec rodnega obdobja in vstop v zadnjo tretjino življenja. Mnogo žensk se pritožuje zaradi motečih menopavznih težav, ki močno okrnejo kakovost njihovega življenja, poslabšujejo se že obstoječa kronična obolenja in pridružujejo nova. Ginekologi se vsakodnevno srečujemo z njihovimi težavami. Od nas pričakujejo pomoč in ustrezno zdravljenje.

Zaradi hitrega napredka menopavzne medicine in številnih novih strokovnih dognanj je vsem novostim tega področja nemogoče povsem slediti. Zato se je zbrala skupina strokovnjakov z različnih medicinskih področij in oblikovala multidisciplinarna nacionalna strokovna priporočila o menopavzni medicini. Zasnovana so kot pomoč vsem zdravnikom, ki se srečujejo z ženskami v pomenopavzi, njihovimi težavami in obolenji. Na ta način smo zagotovili temeljne usmeritve, ki temeljijo na sodobnih, strokovno ustreznih in poenotenih informacijah, ki so izhodišča sodobne zdravniške obravnave težav pomenopavznih žensk.

Abstract

Menopause is an important milestone in women's lives, as it marks the ending of their fertile period and the beginning of the last third of their life. A lot of women experience menopausal symptoms that have a negative impact on their quality of life. Preexisting chronic diseases worsen and new ones appear. Gynecologists face these problems daily and are expected to provide help and adequate treatment.

Due to the rapid progress in the field of menopausal medicine it is difficult to keep up with all the new discoveries. Therefore, a team of experts in various medical fields gathered and formed multidisciplinary national recommendations on menopausal medicine. They are designed to help all doctors who are working with women in menopause, treating their problems and diseases. These recommendations provide doctors with modern, professional and unified information that represents the basis of treatment of women in menopause.

Uvod

Slovensko menopavzno društvo je pod vodstvom predsednice prof. dr. Helene Meden Vrtovec 14. in 15. novembra 2008 na Ptuju organiziralo srečanje (prvi) Slovenski konsenz o menopavzni medicini (1). Od takrat je minilo že več kot 10 let in v tem času je medicina precej napredovala. Zaradi številnih novih dognanj so se spremenili tudi naši pogledi na diagnostiko in zdravljenje. Področje menopavzne medicine ni izjema. Spremenila sta se tempo življenja in delovne obremenitve, drugačna je starostna struktura prebivalstva in posledično so drugačni tudi kazalci zdravstvenega stanja. Vse to je narekovalo posodobitev konsenza iz leta 2008.

Kolegi, zbrani v Slovenskem menopavznem društvu, smo od leta 2015 do 2020 organizirali več terminov izobraževanja s to tematiko, začetne in nadaljevalne »menopavzne šole« za zdravnike in zdravstvene delavce. Na njih smo jih seznanili z značilnostmi tega življenjskega obdobja in novostmi na področju diagnostike ter možnega zdravljenja. Naša končna odločitev je bila, da sadove tega obsežnega multidisciplinarnega dela strnemo v priporočilih o menopavzni medicini.

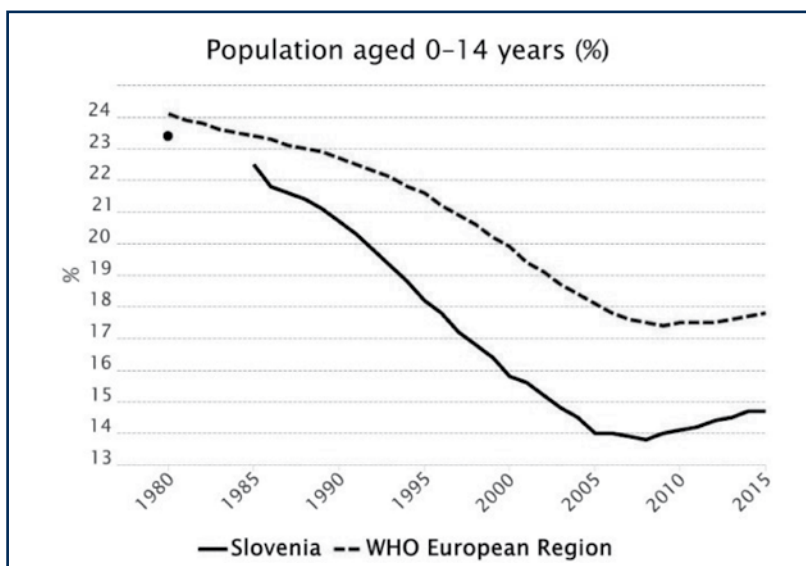
Nekatere razlike med prebivalstvom leta 2009 in leta 2020

V Sloveniji je konec leta 2009 živelo 2.032.362 prebivalcev, od tega 1.028.417 (50,60 %) žensk in 1.003.945 moških. Starejših od 50 let je bilo 405.054 žensk, kar je predstavljalo 19,93 % celotne populacije, in 336.242 moških, kar je predstavljalo 16,54 % celotne populacije. Ženske, starejše od 50 let, so predstavljale 39,39 % ženske populacije, moški, starejši od 50 let, pa 33,49 % moške populacije (2).

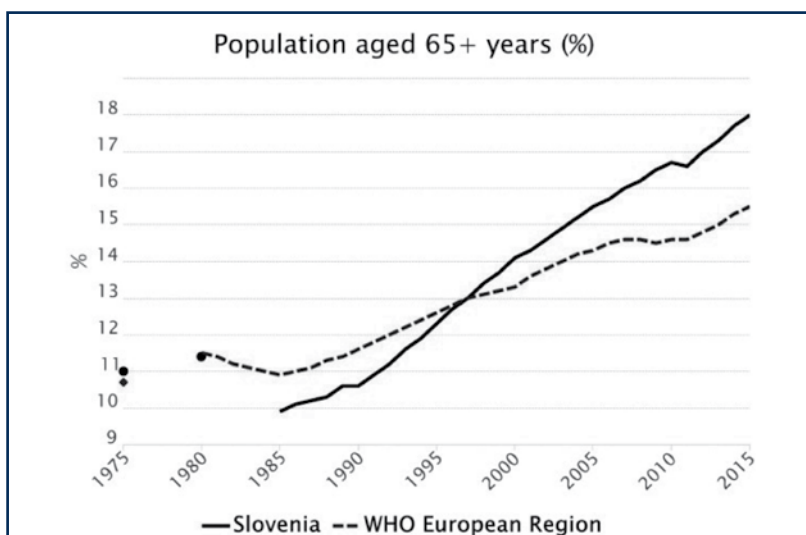
Leta 2020 je bilo v Sloveniji 2.095.861 prebivalcev, od tega 1.044.795 (49,85 %) žensk in 1.051.066 moških. Žensk, starejših od 50 let, je bilo 464.155, kar predstavlja 22,15 % celotne oziroma 44,43 % ženske populacije. Moških, starejših od 50 let, je bilo 407.721, kar pomeni 19,45 % celotne oziroma 38,79 % moške populacije. Tako se je v letu 2020 v primerjavi z letom 2009 delež starejših od 50 let v populaciji žensk povečal za 5,04 %, moških pa za 5,30 % (2).

Pričakovana življenjska doba ob rojstvu je bila leta 2009 za ženske 82,7 leta in za moške 75,9 leta, v letu 2018 pa za ženske 84,4 leta in za moške 78,5 leta (3).

Zaskrbljujoče je gibanje števila mladih do 15 let, ki v Sloveniji predstavljajo manjši odstotek populacije



Graf 1: Populacija stara 0-14 let (%)



Graf 2: Populacija stara 65+ (%)

kot v Evropi, in starejših nad 65 let, ki v Sloveniji predstavljajo večji odstotek populacije kot v Evropi in se njihovo število tudi hitreje povečuje (graf 1 in 2) (4). Če se bo trend nadaljeval, bo vse več pacientk, ki bodo potrebovale pomoč menopavzne medicine.

Nova klasifikacija reproduktivnega staranja žensk

Naravno menopavzo definira izguba menstruacije zaradi prenehanja folikularne aktivnosti jajčnika in jo lahko določimo retrogradno po 12 mesecih od zadnje menstruacije. Do nedavnega smo uporabljali izraze, kot so perimenopavza, klimakterij in klimakterični sindrom. Od leta 2012 uporabljamo izraz menopavzni prehod, ki opisuje obdobje fizioloških sprememb od postopnega usihanja ovarijske funkcije do prenehanja njegovega delovanja. Številni dokazi kažejo na pomen tega obdobja, ki najprej poslabša kakovost življenja, pozneje pa lahko vodi v resne zdravstvene težave in bolezni (5, 6).

Nova klasifikacija (*Stages of Reproductive Aging Workshop +10, STRAW*) numerično opisuje stanja v življenju ženske od menarhe naprej, in sicer od -5 do +2:

- -5, -4, -3b, -3a: reproduktivno obdobje; -5 sovpada s prvo menstruacijo v življenju, tj. menarho;
- -2 in -1: menopavzni prehod;
- 0: zadnja menstruacija;

- +1a, +1b, +1c in +2: pomenopavza.

Vsako od teh obdobji ima svoje značilnosti v menstrualnem ciklu, številu antralnih foliklov, ravni hormonov in simptomih (6).

Pomenopavza je obdobje po zadnji menstruaciji ne glede na to, ali je bila spontana ali inducirana. Izguba menstruacije pred 40. letom je pre zgodnja menopavza, zgodnja menopavza pa je izguba menstruacije pred 45. letom starosti. Inducirana menopavza je definirana s prenehanjem delovanja jajčnika po kirurški odstranitvi – z ali brez odstranitve maternice ali po iatrogeni ablaciji ovarijske funkcije, na primer po kemo- ali radio-terapiji (5, 6).

A najvišja in D najnižja stopnja priporočila, in raven dokazov za klinične študije 1–5, kjer so dokazi 1 najvišje stopnje moči in 5 najnižje:

- priporočilo A: je podprto z vsaj eno kakovostno randomizirano kontrolirano raziskavo (ravni 1a in 1b);
- priporočilo B: je podprto s kakovostno kontrolirano klinično raziskavo, o temi ni objavljene randomizirane klinične raziskave (ravni 2a, 2b in 3);
- priporočilo C: je podprto s študijo ravni 4 ali ekstrapolacijo podatkov študij ravni 2 in 3;
- priporočilo D: študija ravni 5 ali nekonzistentna/nekonzluzivna študija katerekoli druge ravni.

Stopnja		-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2
Terminologija		reproduktivno obdobje			menopavzni prehod			pomenopavza	
		zgodnje	vrh	pozno	zgodnji	pozen		zgodnja	pozna
Trajanje		različno			različno	1 - 3 leta		leta	doživljenjsko
Menstrualni cikel	M e n s t r u a c i j a	nereden do reden	reden	reden, kasneje varira	zaporedni cikli: dolžina varira več kot 7 dni	intervali amenoreje daljši od 60 dni		ne obstaja	
Št. antralnih foliklov				nizko	nizko	nizko		zelo nizko	
Simptomi	i n t e n z i t e t n o					vazomotorni simptomi verjetni		vazomotorni simptomi zelo verjetni	napredovali simptomi urogenitalne atrofije

Slika 1: Klasifikacija po Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (STRAW) (6)

Priporočila in dokazi

Nekateri razdelki imajo opisane stopnje priporočil in ravni dokazov. Upoštevana je Oxfordska shema stopenj priporočil od A do D, kjer je

Celotna klasifikacija ravni dokazov in priporočil s pojasnili, tako imenovana Oxfordska shema, je dostopna na spletni strani Centra za z dokazi podprto medicino – *Centre for Evidence - based Medicine* (7).

Preiskave pred uvedbo hormonskega (nadomestnega) zdravljenja

Glede na prisotnost menopavznih težav in osebne preference naše pacientke se lahko odločimo za hormonsko (nadomestno) zdravljenje (HZ).

V odsotnosti kronične bolezni je postopek naslednji: v skladu z dobro medicinsko prakso vzamemo skrbno

anamnezo ter opravimo klinični in ginekološki pregled. Obvezni del splošnega kliničnega pregleda so: meritev telesne teže (TT), telesne višine (TV), izračun indeksa telesne mase (ITM) in meritev krvnega tlaka (RR). Anamnestično in z okvirnim splošnim kliničnim pregledom

ocenimo tveganja za tromboembolična obolenja, osteoporozo in raka (8). Če posumimo na kronično bolezen, se povežemo z izbranim osebnim zdravnikom družinske medicine za nadaljnjo diagnostiko. Del rutinskega ginekološkega pregleda pred uvedbo HZ je odvzem brisa materničnega

vratu (BMV), v kolikor to ni bilo opravljeno v zadnjih treh letih oz. v skladu s priporočili državnega programa ZORA (9). Opravimo tudi ginekološko ultrazvočno (UZ) preiskavo.

Če je pacientka mlajša od 50 let in v zadnjem letu ni imela opravljenega pregleda dojk z mamografijo v ustreznem centru, jo na to preiskavo napotimo. Enako v primeru, če je pacientka starejša od 50 let in na preventivne mamografije ni hodila (8).

Pacientkam, ki prejemale kontinuirano HZ, je treba enkrat letno z UZ-preiskavo preveriti debelino endometrija (8). Nujno je potrebna sprememba Pravilnika (8) saj omejena UZ-preiskava ni več rutinsko potrebna, ampak se opravi le ob indikacijah (glej razdelek o HZ in endometriju).

Pacientkam, ki jemljejo HZ dlje kot 5 let, je potrebno enkrat letno opraviti mamografijo (8).

Pri pacientkah z znano kronično boleznijo ravnamo v skladu s strokovnimi priporočili za aktualno bolezen (10).

HZ vedno predpisujemo po priporočilih stroke in v okviru indikacij ter kontraindikacij, zapisanih v Povzetku temeljnih značilnosti izbranega zdravila (10).

Ključna sporočila

- Pred uvedbo HZ: natančna anamneza, klinični in ginekološki pregled z odvzemom brisa materničnega vratu, če izvid v zadnjih treh letih ni bil normalen, meritve RR, TT, TV in izračun ITM, ocena tveganja za srčno-žilna in tromboembolična obolenja, raka in osteoporozo,

UZ-preiskava z oceno endometrija pred začetkom zdravljenja, mamografija in klinični pregled dojk v ustreznem centru, če nista bila opravljena zadnje leto pred začetkom zdravljenja.

- V času zdravljenja: UZ-ocena endometrija 1-krat letno pri ženskah na kontinuirani obliki zdravljenja – velja do spremembe Pravilnika (8), saj ni strokovne indikacije (glej razdelek o endometriju in HZ); klinični pregled dojk z mamografijo v ustreznem centru 1-krat letno, če zdravljenje traja več kot 5 let.
- Pri pacientkah s kroničnimi boleznimi zgoraj naštetih z morebitnimi dodatnimi preiskavami v skladu s strokovnimi priporočili za to bolezen.

Prezgodnja ovarijska insuficienca

Prezgodnja ovarijska insuficienca (POI) je klinični sindrom, opredeljen s prezgodnjim izčrpanjem delovanja jajčnikov pred 40. letom starosti (11–14). Za POI je značilna amenoreja ali oligomenoreja z zvišanimi serumskimi vrednostmi gonadotropinov in nizko vrednostjo estradiola.

Prevalenca v splošni populaciji žensk, starih manj kot 40 let, znaša 1–2 %, v populaciji žensk, mlajših od 30 let, pa 0,1 %.

POI je povezana z večjo obolevnostjo, nižjim socialno-ekonomskim statusom in zvečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke, nevrološke bolezni, psihiatrične motnje in osteoporozo (14, 15).

Vzroki so številni: genetski, avtoimunski in iatrogeni, v več kot polovici primerov pa so multifaktorski ali ostanejo nepojasnjeni (idiopatska POI).

Diagnozo potrdimo s povečano serumsko koncentracijo FSH > 25 IE/L (13), ki jo določimo dvakrat v razmiku vsaj 4 tednov (13).

Pri vseh bolnicah s hipergonadotropno oligomenorejo ali amenorejo pred 40. letom starosti je treba narediti genetske preiskave (kariotip, premutacija v genu FMR1) in opredeliti morebitne pridružene bolezni drugih endokrinih žlez (protitelesa proti ščitnični peroksidazi – antiTPO, poliglandularni sindrom) (13). Bolnice potrebujejo genetsko svetovanje in psihično podporo (12).

Pri bolnicah s POI je možnost spontane zanositve zmanjšana pod 5 % (12, 13). Zdravljenje neplodnosti je vezano na postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo (donirane jajčne celice, predhodno zamrznjene lastne jajčne celice, transplantacija tkiva jajčnika).

Klinične znake in simptome zdravimo enako kot pri ženskah z normalnim pojavom menopavze (vazomotorni simptomi, spremembe mineralne kostne gostote, srčno-žilne bolezni, psihični simptomi, urogenitalni simptomi). HZ z estrogensko-progestagenskimi pripravki je

indicirano vsaj do fiziološkega nastopa menopavze v splošni populaciji oz. vsaj do 50. leta starosti (12, 14). Pri predpisovanju HZ upoštevamo enaka priporočila, kot veljajo za splošno populacijo (tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov, prekomerna prehranjenost ali debelost, druge znane kontraindikacije) (16).

Ključna sporočila

- POI je amenoreja ali oligomenoreja z zvišanimi serumskimi vrednostmi gonadotropinov in nizko vrednostjo estradiola; pojavi se pred 40. letom starosti.
- Nezdravljena POI poveča tveganje za osteoporozo, bolezni srca in ožilja, kognitivni upad in urogenitalni sindrom.
- Možnost spontane zanositve je zmanjšana pod 5 %.
- Temeljno zdravljenje je HZ, ki ga nadaljujemo do povprečne starosti pri naravni menopavzi.
- HZ ni kontracepcija.

Srčno-žilne bolezni in hormonsko zdravljenje

Srčno-žilne bolezni so glavni vzrok morbiditete in mortalitete pri pomenopavznih ženskah. HZ ohranja ugoden učinek estrogenov na žilno steno, žilno funkcijo, lipidni profil in presnovo glukoze (17) (kategorija 1).

HZ zgodaj po menopavzi ali okoli menopavze kaže konsistentne varovalne učinke, zmanjšanje morbiditete in srčno-žilnih bolezni ter vseh vrst smrtnosti (kategorija 1).

Metaanalize študij, ki so proučevale učinke HZ, in tudi študija *Women's Health Initiative (WHI)*, kažejo značilno nižje pojavljanje srčno-žilnih bolezni in srčno-žilne smrtnosti pri ženskah pod 60. letom, ki so uporabljale HZ. Čeprav je zgodnja študija WHI za ženske med 50. in 59. letom pokazala, da so podatki glede znižane incidence koronarne bolezni in srčno-žilne smrtnosti pomembni za uporabo »samo estrogena« v HZ, nepomembni pa za estrogensko-progestagensko zdravljenje, pa poznejše raziskave in metaanalize kažejo, da estrogensko HZ (oralna in transdermalna oblika) z dodatkom progestagena ali brez njega znižuje pojavnost žilne bolezni in vseh vzrokov smrtnosti v zgodnji pomenopavzi (50–59 let); gre za odstotkovni razpon »cost beneficia« 12–54 % (18, 19, 20, 21, 22) (kategorija 1).

Danish Osteoporosis Prevention Study je pri pomenopavznih ženskah, uporabnicah kombiniranega HZ (17-beta estradiol in noretisteron), ki so ga uvedli zgodaj po menopavzi in vztrajali pri njem 10 let, pokazala pomembno nižje pojavljanje miokardnega infarkta, srčnega popuščanja in srčno-žilne smrtnosti (19). Študija *KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study)* je potrdila, da so v prvih letih po menopavzi žile ženske še zdrave in uvedba HZ ni tvegana, saj prva štiri leta ni razlike v debelini arterijske intime med uporabnicami in neuporabnicami HZ (20). Študija *ELITE (Early versus Late Interventional Trial with Estradiol)* pa je potrdila morfološko izboljšanje – stanjšanje začetne subklinično aterosklerotično spremenjene arterijske intime med uporabnicah estrogenskega HZ (z dodatkom progestagena ali brez njega), medtem ko pozneje uvedeno HZ (več kot 10 let po menopavzi) tega učinka ne daje več. Čas začetka HZ torej vpliva na zavoro napredovanja koronarne bolezni (kategorija 1).

Začetek HZ pri ženskah nad 60 let in tistih, ki so v pomenopavzi več kot 10 let, pa je povezan z večjim tveganjem za koronarne dogodke, posebej če gre za uvedbo HZ »de novo« (18, 22) (kategorija 1).

Ključna sporočila

- Pri ženskah brez simptomov in znakov srčno-žilne bolezni HZ zgodaj v pomenopavzi znižuje tveganje za koronarno bolezen srca in srčno-žilne bolezni ter vse vzroke smrtnosti (raven A).
- Z največjo stopnjo značilnosti obstoje dokazi za »samo estrogeno« HZ, vendar so kardioprotektivna tudi kombinirana in kontinuirana estrogensko-progestagenska zdravljenja (raven A).
- Srčno-žilno dobrobit in zmanjšano umrljivost zaradi vseh vzrokov lahko pričakujemo, če je HZ uvedeno čimprej po menopavzi oz. znotraj 10 let od njenega nastopa ter pred 60. letom pacientke (raven A).
- Uvedba HZ je pri starejših uporabnicah (60 let in več) povezana z večjim številom koronarnih dogodkov med prvim letom uporabe, zato uvedba HZ po 60. letu z namenom primarne prevence srčno-žilnih bolezni ni priporočljiva (raven A).
- HZ ni indicirana za sekundarno zaščito pred koronarnimi dogodki.

Venski tromboembolizmi in hormonsko zdravljenje

Estrogen vpliva na jetrno sintezo prokoagulacijskih faktorjev v smeri večje koagulabilnosti krvi. Vpliva tudi na fibrinolizo, ki jo pospešuje (23).

Venski tromboembolizmi so znani stranski učinek HZ pri pomenopavznih ženskah, incidenca je večja prvo leto uporabe, tveganje raste s kronološko starostjo (redkejši pod 60. letom) (18) (kategorija 1).

Epidemiološke študije pa niso zasledile večje incidence venskih tromboembolizmov ob uporabi transdermalnega estrogena (24) (kategorija

2). Protrombogeni učinek je povezan z visoko koncentracijo estrogena v jetrih ob vstopu v sistemsko cirkulacijo in pod vplivom le-tega na sintezo koagulacijskih dejavnikov. Pri transdermalni uporabi estrogena je sistemski učinek na koagulacijske faktorje in proinflatorne markerje minimalen ali povsem odsoten (25).

Uporaba transdermalnega estrogena v kombinaciji s progestagenom je varnejša glede tveganja pojavnosti venskih tromboembolizmov, posebno pri ženskah z visokim tveganjem za

VTE: debele ženske, ženske z anamnezo globoke ali površinske venske tromboze, genetska trombofilija (kategorija 2).

Ključna sporočila

- HZ zvišuje tveganje za venske tromboembolizme za 2–3-krat, če se jemlje oralno. Tveganje je nižje pri transdermalni HZ.
- Oralno estrogensko HZ je kontraindicirano pri ženskah z osebno anamnezo VTE (raven A).

- Transdermalno estrogensko HZ je prva izbira pri debelih ženskah s klimakteričnimi simptomi (raven B).

- Tveganje za GVT se viša s starostjo in prisotnostjo trombofilije, prirojene ali pridobljene (raven: dobra

klinična praksa).

- Rutinsko testiranje na trombofilijo pred uvedbo HZ ni indicirano (raven C).

Dislipidemija in hormonsko zdravljenje

Dislipidemija v pomenopavznem obdobju se kaže s povečanjem ravnih celotnega holesterola in LDL. Glede ravnih holesterola raziskave niso enotne, večina pa je našla enako raven HDL (26). Raziskavi Los Angeles Atherosclerosis Study in SWAN Heart Women sta dokazali, da se antiaterogeni učinek HDL zmanjša

po menopavzi (27). HZ zniža LDL in celotni holesterol ter poviša HDL (28).

Metaanaliza raziskav, ki so preiskovale spremembe lipidov po uvedbi HZ, niso potrdile povišanja trigliceridov, kar so poročale nekatere opazovalne raziskave (29).

Ključna sporočila

- Spremembe lipidov v krvi v pomenopavzi povečajo tveganje za aterosklerotične spremembe. HZ zniža celotni holesterol in LDL, poviša HDL ter ne vpliva na raven trigliceridov (raven A).

Metabolni sindrom in hormonsko zdravljenje

Pomanjkanje učinkov estradiola pospešuje kopičenje podkožnega in še izraziteje intraabdominalnega maščevja in poveča tveganje za nastanek odpornosti na insulin in metabolni sindrom (30). Že sama debelost je povezana z večjim tveganjem karcinoma dojk. Nekatere raziskave pa nakazujejo, da se s HZ to tveganje lahko še poveča (31). Zdravljenje s kombinacijo estrogena in progesterona je imelo v nekaterih raziskavah nevtralni učinek, v drugih pa je bilo

povezano z manjšim obsegom trebuha in manjšim porastom telesne mase (32, 33). Rezultati raziskave WHI so pokazali, da je imela skupina žensk, ki je jemala kombinacijo estrogena in progesterona, po prvem letu zdravljenja statistično pomembno manjši obseg trebuha in indeks telesne mase (34). Treba bo še počakati na več dobro zasnovanih raziskav, a do takrat velja, da je debelost dejavnik tveganja tako za srčno-žilne bolezni kot karcinom dojk.

Ključna sporočila

- HZ lahko zmanjša kopičenje intraabdominalnega maščevja in zmanjša porast telesne teže ter s tem tveganje za razvoj metabolnega sindroma (raven A).
- Mednarodne smernice ne priporočajo kombinacije estrogena in progesterona za zdravljenje ali preprečevanje debelosti in metabolnega sindroma v pomenopavzi.

Sladkorna bolezen in hormonsko zdravljenje

Diabetes 1 ali 2 lahko povečata tveganje za prezgodnjo odpoved ovarijev, zato je še kako pomembno, ali bi preventivno priporočali zdravljenje s HZ.

Ženske, ki so se zdravile s kombinacijo estrogena in progesterona v raziskavi WHI, so imele statistično pomembno zmanjšanje incidence sladkorne bolezni (HR, 0,81; 95% CI, 0,70–0,94; P = 0,005). V skupini, zdravljeni le z estrogeni, se je znižala incidenca sladkorne bolezni tipa 2 za 14 % (HR, 0,86; 95% CI, 0,76–0,98)

(18). Metaanaliza rezultatov objavljenih raziskav kombiniranega zdravljenja z estrogenom in progesteronom je pokazala, da se incidenca novonastale sladkorne bolezni zmanjša za 39 %. Statistično pomembno sta se znižala glikemija na tešče in delež HbA1c (35, 36). Razlika je po prenehanju zdravljenja s HZ izginila.

Raziskav, ki bi raziskovale vpliv HZ na mikro- in makrovaskularne zaplete pri bolnicah s sladkorno boleznijo, ni.

Ključna sporočila

- HZ v pomenopavzi zmanjša tveganje za nastanek sladkorne bolezni tipa 2 (raven A), vendar ga doslej mednarodne organizacije ne priporočajo za preventivo nastanka sladkorne bolezni v pomenopavzi.
- HZ ne poslabša urejenosti glikemije (raven A).

Osteoporozna in hormonsko zdravljenje

Eden dolgoročnih učinkov pomanjkanja estrogenov je pospešeno izgubljanje kostne mase ter razvoj osteopenije in osteoporozne. Ravnovesje med tvorbo in razgradnjo kostnine se po menopavzi poruši, ker se zaradi pomanjkanja estrogenov kostna razgradnja poveča. Estrogeni namreč zavirajo tvorbo in delovanje osteoklastov, celic, ki razgrajujejo kostnino (37) (kategorija 1).

Kostna razgradnja je najbolj pospešena prvih nekaj let po menopavzi, ko ženska lahko izgubi 3–5 % kostne mase na leto. Nadomeščanje estrogenov v obliki HZ zavre proces izgubljanja kostnine. HZ zvišuje ali ohranja kostno maso in varuje pred nizkopraznimi zlomi tako ženske z normalno kostno maso, tiste z osteopenijo in tiste z osteoporozo. Večina zdravil za osteoporozo namreč nima pomembnega učinka na preprečevanje zlomov pri ženskah z normalno kostno gostoto ali osteopenijo, najučinkoviteje zmanjšujejo pojavnost zlomov pri ženskah z osteoporozo (38, 18) (kategorija 1). Novost je nedavna novozelandska študija, v katero so vključili 2000 starejših žensk (> 65 let) z osteopenijo in jih zdravili z zoledronsko kislino, 5 mg i.v. vsakih 18 mesecev v trajanju šestih let, ki je pokazala znatno zmanjšanje pojavnosti osteoporoznih zlomov in celo splošne umrljivosti v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

Zaradi stranskih učinkov HZ ta oblika preventive (ki je včasih obenem

tudi že zdravljenje – če gre za kostno maso v območju osteoporozne), zaradi poznejših večjih tveganj za srčno-žilne, cerebrovaskularne bolezni in raka dojke, pride v poštev le pri pomenopavznih ženskah pred 60. letom, in še to le tedaj, če ima ženska klimakterične simptome, ki so načeloma edina indikacija za uvedbo HZ (18, 39) (kategorija 2).

Zaščita kosti pred izgubo kostne mase po menopavzi ni indikacija za uvedbo HZ. Lahko pa HZ preprečuje in zdravi osteoporozo, podobno kot SERM (raloxifen), če HZ uvedemo zaradi drugih indikacij. Sicer so za zdravljenje klinično izražene osteoporozne na voljo učinkovitejša antiabsorptivna zdravila (bisfosfonati, denosumab) ter anabolna zdravila (teriparatid) (40) (kategorija 1).

Ženskam po menopavzi vedno priporočimo tudi primeren dnevni vnos kalcija (1000–1500 mg) in redno jemanje pripravka vitamina D v odmerku 800 IE ali več, če imajo ugotovljeno osteopenijo ali osteoporozo (41). Meritev ravni vitamina D rutinsko ni potrebna (kategorija 2).

Tudi ugodni učinki estrogenov na mišičnino, veziva in hrustančevino v telesu so dobro poznani. Vsa naštetitka vsebujejo estrogenske receptorje. Posledica pomanjkanja estrogena so mišična šibkost, pospešena izraba hrustancev, večja razgradnja kolagena in manjša čvrstost kit oz. mišičnih tetiv. HZ upočasnjuje degenerativne procese v sklepih in vezivju, zaradi

izboljšane mišične moči pa zmanjšuje incidenco padcev in nizkopraznih zlomov. Pri ženskah, ki jemljejo HZ, je znatno manj kirurških posegov zaradi obrabe sklepov (42) (kategorija 1).

Ključna sporočila

- HZ ni indicirano za zdravljenje osteoporozne, čeprav učinkovito zmanjšuje kostno razgradnjo in pojavnost osteoporoznih zlomov (raven A).
- HZ, vključno s tibolonom, učinkovito zmanjšuje nižanje kostne mase pri pomenopavznih ženskah (raven A).
- HZ značilno zniža tveganja za zlom kolka, vretenc in drugih osteoporoznih zlomov pri pomenopavznih ženskah (raven A).
- HZ zmanjšuje tveganje za zlome tako pri ženskah z osteoporozo kot tistih brez osteoporozne in lahko predstavlja unikatno preventivo osteoporozne znotraj 10 let po menopavzi in pred 60. letom starosti (raven A).
- HZ za preventivo osteoporozne pri pomenopavznih ženskah uporabimo v najnižjem učinkovitem odmerku (raven A).
- HZ ščiti pred degenerativnimi procesi sklepnih hrustancev v pomenopavzi, upočasnjuje nastajanje sarkopenije in staranje kože (elastičnost) (raven A).

Dojka in hormonsko zdravljenje

Rak dojk, ki je najpogostejši rak žensk v razvitem svetu, je hormonsko odvisen rak. Izsledki številnih raziskav, ki so preučevale vpliv HZ na tveganje za nastanek raka dojk, so mnogokrat kontroverzni.

Večje klinične raziskave na tem področju, predvsem raziskavi *Women's Health Initiative* (WHI) in *Million Women Study* (MWS) ter mnoge manj-

še opazovalne raziskave, ki so sledile, so pokazale nekoliko zvečano tveganje za nastanek raka dojk pri uporabnicah HZ. Tveganje se veča z dolžino uporabe HZ (43, 44) (kategorija 1).

Poznejše objave so potrdile, da je relativno tveganje za raka dojk pri HZ večje pri uporabnicah kombiniranega HZ kot pri monoterapiji (45, 46) (kategorija 1).

Prospektivno randomizirano klinično raziskavo HABITS so predčasno prekinili, ker je pokazala, da je bilo pri bolnicah z rakom dojk, ki so prejemale HZ, tveganje za nastanek novega raka ali za ponovitev bolezni trikrat večje (47). Mnoge opazovalne raziskave višjega tveganja niso potrdile. Čeprav tveganje za raka dojk pri zdravih ženskah, ki uporabljajo

tibolon, ni povsem jasno, je uporaba tibolona pri ženskah, ki so prebolele raka dojk, kontraindicirana, saj je raziskava LIBERATE, ki so jo predčasno prekinili, pokazala značilno več ponovitev bolezni, kot jih je bilo v kontrolni skupini s placebom (48) (kategorija 1).

Podatki opazovalnih raziskav kažejo, da je tveganje za raka dojk manjše pri uporabi mikroniziranega progesterona ali didrogesterona v kombinaciji z estradiolom v primerjavi s sinteznim progestagenom (49) (kategorija 2).

Čeprav ni na voljo dovolj relevantnih podatkov o tem, ali način aplikacije vpliva na tveganje za nastanek raka dojk, pa doslej znani podatki kažejo, da je tveganje za raka dojk enako pri

oralni kot transdermalni aplikaciji estrogenov (50) (kategorija 2).

Prospektivne raziskave, ki bi jasno opredelila varnost vaginalne aplikacije estrogenov pri bolnicah z rakom dojk, ni, podatki v literaturi so nasprotujoči, vendar se priporoča previdnost pri predpisovanju. Samo kadar atrofija sluznice nožnice bistveno vpliva na kakovost življenja in drugi nehormonski ukrepi niso učinkoviti, v izbranih primerih lahko uporabimo ultra nizke odmerke estriola, ob tem pa moramo bolnico seznaniti z možnim tveganjem (51).

Ključna sporočila

- HZ, zlasti v trajanju več kot 5 let, nekoliko viša tveganje za nastanek raka dojk; tveganje se

zvišuje z dolžino jemanja (raven A).

- Tveganje je višje pri kombiniranem HZ v primerjavi z monoterapijo (raven A).
- Tveganje je manjše pri uporabi mikroniziranega progesterona ali didrogesterona v primerjavi s sinteznim progestagenom (raven C).
- Način aplikacije ne vpliva na tveganje za raka dojk (raven C).
- HZ je kontraindicirano pri bolnicah z rakom dojk (raven B).
- Aplikacija lokalnih estrogenov pri bolnicah z rakom dojk je dopustna samo izjemoma, z ultra nizkimi odmerki estriola in ob seznanitvi bolnice s tveganjem (raven C).

Endometriji in hormonsko zdravljenje

Estrogeni povzročajo hiperplazijo endometrija in povečajo nevarnost karcinoma endometrija pri ženskah, ki imajo maternico. Karcinom endometrija je tipično hormonsko odvisna neoplazma, ki je posledica estrogenske stimulacije ob neustrezni izpostavljenosti progestagenu. Ob tem sta pomembna odmerki in dolžina estrogenskega zdravljenja (EZ). Progestageni preprečujejo in zdravijo hiperplazijo endometrija, ki je posledica estrogenske stimulacije (52–54). Relativno tveganje za karcinom endometrija je povečano za 2,8-krat pri ženskah, ki so kdaj koli uporabljale le EZ. Vrsta estrogena ne vpliva na tveganje za karcinom endometrija, saj razlika med 3-krat večjim tveganjem pri konjugiranih konjskih estrogenih in 2,6-krat večjim tveganjem pri estradiolu ni statistično pomembna. Ustrezna sočasna uporaba progestagena izniči povečano tveganje za karcinom endometrija ob nadomeščanju estrogena. Trajanje izpostavljenosti progestagenu v enem ciklusu ima bistven pomen pri zniževanju tveganja za karcinom endometrija. Relativno tveganje za karcinom endometrija

pri manj kot 10-dnevni sočasni uporabi progestagena je 2, pri več kot 10-dnevni sočasni uporabi estagena je 1,3 in pri kontinuirani uporabi je 0,9 (52–54). Manj kot 5-letno ciklično HZ ni povezano s povečanim tveganjem za karcinom endometrija ne glede na trajanje izpostavljenosti progestagenu v vsakem ciklusu. Po 5 letih HZ pa je manjše tveganje za karcinom endometrija pri več kot 10-dnevni uporabi progestagena v vsakem ciklusu (52–54). Pri kontinuirani uporabi progestagena skupaj z estrogenom tveganje za karcinom endometrija ni povečano ne glede na trajanje HZ. Dodajanje progestagena za 12–14 dni po dolgi shemi, npr. vsake 3–6 mesecev, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti endometrija ni priporočeno (52–54). Velja, da višji odmerek estrogena zahteva višji odmerek progestagena. Maternični vložek, ki sprošča 20 µg levonorgestrela, je pri zaščiti endometrija učinkovitejši kot ciklično dodajanje progestagena in je primerljiv s sistemskim kontinuiranim dodajanjem progestagena pri ženskah v peri- in pomenopavzi (52–54). Ustrezni odmerek mikronizi-

ranega progesterona, za zaščito endometrija, je 200 µg na dan za 10–14 dni pri cikličnem HZ in 100 µg na dan pri kontinuiranem kombiniranem HZ, če je odmerek estradiola 2 mg/50 µg ali manj (52). Na endometriji zaščitno vplivajo tudi nekateri selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (52–54). Ob preparatih z bioidentičnimi hormoni, ki so načeloma premalo nadzorovani, je tveganje za karcinom endometrija povečano. Progesteron, ki se uporablja v teh preparatih, je prešibek, da bi zavrl z estrogeni spodbujeno rast endometrija. Zaradi dvomljive varnosti HZ z bioidentičnimi hormoni takšno obliko HZ odsvetujemo (52–54).

Ključna sporočila

- Glavna indikacija za dodajanje progestagena estrogenu v HZ je zaščita endometrija (raven A).
- Kombinirano kontinuirano HZ ne poveča tveganja za karcinom endometrija, pač pa ga celo zmanjša (raven A).
- Pri cikličnem HZ je potrebno progestagen dodati za vsaj 10

dni, še boljše pa 14 dni v ciklusu (raven A).

- Ženske po menopavzi, ki nimajo

maternice, progestagena ne potrebujejo (raven A).

- Progesteron ni indiciran

pri lokalnem estrogenskem

zdravljenju zaradi težav z

urogenitalno atrofijo (raven B).

Urinska inkontinenca in hormonsko zdravljenje

Genitalni trakt in spodnja sečila se pri ženski razvijejo iz urogenitalnega sinusa. Razvita (dozorela) tkiva so si po sestavi podobna in glede na prisotnost estrogenskih receptorjev odvisna od estrogenov. Ali višji nivo estrogenov lokalno spodbuja trofiko, aktivnost in s tem funkcionalno učinkovitost spodnjih sečil v smislu urinske kontinenca, je težko reči. Podatki so si bili skozi zadnje zgodovinsko obdobje namreč nasprotujoči. V prispevku »HNZ pri uroginekoloških operacijah«, objavljenem v Zdravstvenem vestniku 2008, smo glede na dotedanje raziskave in znanja fiziologije sklepali, da je terapija, bodisi lokalna ali sistemska, pri uroginekoloških operacijah smiselna. Pri tem smo poudarjali, da vloga estrogenov ni natančno opredeljena (55).

Raziskava, ki je dotedanje razmišljanje postavila na glavo, je bila objavljena leta 2009. V metaanalizi 33 raziskav, na osnovi Cochranove baze podatkov, ki je vključevala 19.313 bolnic, so ugotovili, da se je pri bolnicah z urinsko inkontinenco le-ta poslabšala, če so prejemale oralno estrogensko terapijo (relativno tveganje [RR] = 1,32, 95 % interval zaupanja [CI], 1,17–1,48) oziroma oralno estrogensko terapijo v kombinaciji s progesteronom (RR = 1,11; 95 % CI, 1,04–1,18). Toda lokalna hormonska terapija je po podatkih te analize pri 1262 ženskah simptome urinske inkontinenca izboljšala (RR = 0,74; 95 % CI, 0,64–0,86 (56).

Podobni zaključki izhajajo tudi iz dveh randomiziranih, dvojno slepih študij. V prvo je bilo vključenih 9180 pomenopavznih žensk, ki so bile ob začetku študije kontinentne. Po letu dni jemanja sistemskega preparata estrogena oziroma estrogena v kombinaciji s progesteronom se je incidenca urinske inkontinenca vseh glavnih

Tabela 1: Incidenca urinske inkontinenca pri pomenopavznih ženskah po letu dni jemanja hormonske terapije

Vrsta urinske inkontinenca	Tveganje ob CE in MPA	Tveganje ob CE
Stresna	RR = 1,87 (95% CI, 1,61–2,18)	RR = 2,15 (95% CI, 1,77–2,62)
Mešana	RR = 1,49 (95% CI, 1,10–2,01)	RR = 1,79 (95% CI, 1,26–2,53)
Urgentna	RR = 1,15 (95% CI, 0,99–1,34)	RR = 1,32 (95% CI, 1,10–1,58)

CE = konjugirani estrogeni (Premarin®); CI = interval zaupanja; MPA = medroksiprogesteron acetat (Provera®); RR = relativno tveganje.

tipov (stresne, »urgentne« oziroma mešane) zvišala (tabela 1) (57).

V drugo študijo je bilo zajetih 1208 kontinentnih žensk, ki so ob jemanju kombinirane hormonske terapije (estrogen/progesteron) v 4,2 leta v 64 % razvile simptome urinske inkontinenca. V skupini bolnic, ki so prejemale placebo, je bilo takih 49 % (58). Razmerje obetov (*odd ratio*) je bilo za bolnice, ki so prejemale hormonsko terapijo za urgentno inkontinenco, 1,5 (95 % CI, 1,2–1,8; $P < 0,001$) in za stresno inkontinenco 1,7 (95 % CI, 1,5–2,1; $P < 0,001$).

Upoštevajoč omenjene rezultate, ki sodijo v nivo dokazov skupin 1a in 1b, smo mnenja, da z najvišjo stopnjo (A) lahko priporočimo, da se oralna hormonska terapija za zdravljenje ali lajšanje simptomov urinske inkontinenca ne predpisuje!

Podobno stališče so zavzeli tudi pri ameriškem združenju ginekologov in porodničarjev (59).

Glede uporabe lokalne hormonske terapije pri zdravljenju urinske inkontinenca mnenje še naprej ostaja nedorečeno. Ne obstajajo namreč dokazi, na osnovi katerih bi lahko terapijo priporočili oziroma jo odsvetovali. Sklicevanje na posamezne študije z zelo različno zastavljenimi cilji je nevhvaležno.

Tudi pri tem se lahko sklicujemo na novejšo analizo, v kateri so preve-

trili številne raziskave na to temo. Ena novejših je ta, ki so jo na medmrežju objavili Weber s sodelavci (60). Gledano v celoti zaključujejo, da se parametri, tako subjektivni kot urodinamski, maturacija vaginalne sluznice in vaginalni pH v primerjavi s placebom spreminjajo v prid lokalne hormonske terapije. Glede urinske inkontinenca naj bi bil ugoden učinek tako na simptome prekomerno aktivnega mehurja kot urinske inkontinenca. Učinkovit naj bi bil že nizek odmerek.

Menimo, da v primeru, ko ni absolutnih kontraindikacij, lokalna hormonska terapija deluje blagodejno pri simptomih prekomerno aktivnega sečnega mehurja, stresne urinske inkontinenca ali mešanih oblik inkontinenca, ne obstajajo pa objektivni dokazi za izboljšanje simptomov različnih stopenj prolapsa rodil.

Ključna sporočila

- Genitalni trakt in spodnja sečila so odvisna od estrogenov.
- Lokalna estrogenska terapija lahko izboljša simptomatiko urinske inkontinenca.
- Oralna estrogenska terapija, kot monoterapija ali v kombinaciji s progesteronom, simptomatiko urinske inkontinenca, nasprotno, lahko poslabša.

Menopavza in duševno zdravje

V pomenopavzi se pri skupini občutljivih žensk pojavlja sprememba razpoloženja, od blagih težav, kot so nervoza, nespečnost, čustvena labilnost in tesnoba, do hujših, kot so depresije. Možne so tudi kognitivne spremembe: motnje pozornosti, koncentracije, spomina.

Nihanje spolnih hormonov in njihovih metabolitov ter metabolični procesi vplivajo na tarčne celice v možganih (61, 62). HZ med drugim ugodno vpliva na razpoloženje prek umirjanja nevrovegetativne simptomatike (63). Nerazjasnjena pa so vprašanja o HZ in kognitivnih funkcijah. Predpisovanje HZ v zgodnji

pomenopavzi naj bi morda izboljšalo epizodni spomin, a v poznem obdobju nima vpliva, nasprotno, prek tveganja za možganski inzult lahko deluje negativno (64, 65).

V obdobju menopavznega prehoda se zviša encim MAO-A, ki kot prooksidant znižuje možganski serotonin, noradrenalin in dopamin. Tem spremembam so pripisovali verjetnost večjega pojavljanja depresije, vendar njena pogostnost, ki je med 16 % in 17 %, ni večja, kot je sicer v populaciji. HZ samo v zdravljenju ni tako uspešno kot v kombinaciji z antidepressivi, ki ostajajo metoda izbora (1b). Ob tem je pomembno splošno zdravstveno stanje,

ki se v tem obdobju lahko začne slabšati s pojavom hipertenzije, debelosti, ateroskleroze, motenj v delovanju ščitnice in genetskih danosti, ki pripomorejo k pojavu depresije (66).

Ključna sporočila

- HZ omili čustveno labilnost, razdražljivost in nespečnost (raven A).
- HZ ne izboljša spomina (raven B).
- V zgodnji pomenopavzi HZ izboljša tesnobo in depresijo, vendar so prva izbira antidepressivi (raven B).

Nadomestno zdravljenje z androgeni po menopavzi

Estrogeni so glavni spolni hormoni, ki pri ženski urejajo spolno dozorevanje, skrbijo za reprodukcijo in usmerjajo njeno (tudi spolno) obnašanje. Androgeni hormoni prav tako pomembno vplivajo na dogajanje v ženskem telesu. Testosteron nastaja pretežno v jajčnikih, dehidroepiandrosteron in njegov sulfat (DHEAS) pa pretežno v skorji nadledvičnic. V jajčnikih se večina testosterona aromatizira v estradiol. Androgeni pri ženski spodbujajo nastanek sekundarne poraščenosti (pubične in aksilarne), vplivajo na razvoj kosti in mišične mase ter spodbujajo spolno slo. Delujejo prek androgenih receptorjev, ki sodijo v skupino jedrnih receptorjev, ali pa se v tkivih z aromatazo pretvorijo v estrogene. S starostjo ravni androgenov v serumu postopoma upadajo, z nastopom naravne menopavze pa ni zaznati večjih sprememb (67).

Čeprav so predvidevali, da je postopen upad ravni androgenov pri ženskah povezan z zmanjšanjem spolne sle in spolne aktivnosti v pomenopavzi, s študijami, v katerih so merili raven testosterona pri pre- in pomenopavznih ženskah, te povezave niso mogli nikoli dokazati (68). Zato določanje ravni

androgenov pri ženski ne moremo uporabljati za diagnozo zmanjšane spolne želje in aktivnosti (69, 70).

Simptomi, ki so značilni za »motnjo v želji po spolnosti in spolni sli«, so popolna nezainteresiranost ali močno zmanjšana zainteresiranost za spolne aktivnosti, zmanjšane ali povsem odsotne misli na spolnost in odsotnost iniciative za spolnost. Da lahko postavimo diagnozo opisane motnje, morajo biti simptomi prisotni 75–100 % časa v trajanju vsaj 6 mesecev in morajo pri ženski povzročiti pomembne težave v funkcioniranju, ki jih ne moremo pripisati drugim razlogom, kot sta psihična motnja in bolezen, ki ni povezana s spolnostjo, ali hudim motnjam v partnerskem odnosu (nasilje itd.) (71).

Metaanaliza dvojno slepih randomiziranih, s placebom kontroliranih študij je pokazala minimalno izboljšanje spolne aktivnosti in spolne zadovoljitve žensk, ki so prejemale testosteron (večina 300 µg testosterona v obliki obliža na dan), vendar se je spolna aktivnost nekoliko popravila tudi v placebo skupini. Učinki nadomeščanja testosterona pri ženskah z zmanjšano željo po spolnosti imajo torej le majhno dokazano učinkovitost

(72). Nekoliko boljši rezultati so bili pri ženskah po kirurško povzročeni menopavzi (73).

Smernice NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) tako priporočajo uporabo testosterona *off-label*, če običajno HZ nima zadostnega učinka na spolno obnašanje ženske z motnjami. Ne navajajo pa odmerka niti pripravka, s katerim naj se izvede poizkusno zdravljenje (10). Poudarjajo, da mora ženska podpisati pristanek, da je obveščena o takem načinu zdravljenja. Edini testosteronski pripravek za ženske v obliki 300 µg obliža, ki ga je EMA (*European Medicines Agency*) registrirala leta 2006, so umaknili s tržišča iz komercialnih razlogov (74).

Stališče mednarodnih profesionalnih organizacij o uporabi testosterona je, da je nadomeščanje omejeno na strogo izbrano populacijo žensk, ki ustrezajo definiciji motnje, bodisi v kombinaciji s HZ bodisi kot monoterapija, in sicer v državah, kjer je uporaba dovoljena (70, 57). Testosteron se uvede kot poskusno zdravljenje za 6 mesecev. Uporablja se pripravke za moške, v majhnih odmerkih. Če se pri ženski simptomi ne izboljšajo, se zdravljenje ukine (70, 52).

Kratkoročni stranski učinki zdravljenja s testosteronom pri ženskah so akne in hirsutizem, dolgoročni stranski učinki še niso znani.

Ključna sporočila

- Raven androgenov s staranjem postopoma upada, z nastopom menopavze se trend upadanja ne spremeni. Raven testosterona ni povezana s spolno aktivnostjo

žensk v pomenopavzi (raven A).

- Nadomestno zdravljenje s testosteronom ni pokazalo pomembnih izboljšanj v spolni aktivnosti, doživljanju in zadovoljstvu v spolnosti pri strogo izbrani populaciji žensk z močno zmanjšano ali povsem odsotno željo po spolnosti (raven A).
- Zato se rutinska uporaba nadomeščanja testosterona pri

ženskah z motnjami v spolnosti ne priporoča. Majhni odmerki testosterona se lahko uporabijo kot klinični poskus pri ženskah z motnjo v spolnosti za dobo 6 mesecev, če ni izboljšanja, se testosteron ukine (raven A).

- Z dosedanjimi raziskavami niso dokazali ugodnih učinkov nadomeščanja drugih androgenih hormonov (DHEA) (raven A).

Menopavzni prehod in kontracepcija

Po 45. letu starosti plodnost upade na 55 %, tudi če ženska ne uporablja nobene zaščite, a v resnici jo potrebuje vsaj do enoletne amenoreje (75).

Značilnosti tega obdobja so menstrualne nerednosti, težave v spolnosti in klimakterične težave (76). Najzanesljivejša metoda je kirurška sterilizacija. Ob uporabi manj zanesljivih sredstev, kot so računanje varnih dni in pregradne metode (kondom, diafragma, spermicidi), je priporočljivo dodati postkoitalno kontracepcijo z levonorgestrelom, ki jo ženska lahko tudi kot samostojno uporabi 2–3-krat v mesecu in je praktično brez kontraindikacij (1a). Kombinirana oralna hormonska kontracepcija (KOK) v tem obdobju lajša klimakterične težave, a čeprav so njeni neželeni učinki enaki, je zdravstveno stanje žensk tisto, ki določa morebitno večje tveganje za žilne bolezni, saj se prav s staranjem pogo-

steje pojavljajo debelost, diabetes, hipertenzija, rak (77). Po drugi strani ima KOK veliko prednost, ker zmanjšuje tveganje za raka endometrija in ovarijev ter morda preprečuje osteoporozo (78). Izbrati je treba med kombiniranimi preparati z nizkim odmerkom estrogena in progestagena, izogibati pa se je treba oblikam z večjim odmerkom hormonov (npr. kožni obliž). Zelo primerne za to obdobje so progestagenske kontracepcijske tablete z manjšim tveganjem za žilne bolezni, ki pa lahko povzročajo neredne krvavitve.

Neredne močne krvavitve, ki so tudi sicer pogoste v tem obdobju, uspešno zmanjšuje maternični vložek (MV) s hormonom, ki sprošča 20 mikrogramov levonorgestrela dnevno in ga menjavamo na 5 let. Še po menopavzi lahko ostane na mestu do 55. leta, če ga vstavimo pri 45. letu ali

pozneje, medtem ko MV z bakrom odstranimo po 1–2 letih po zadnji menstruaciji.

MV s progestagenom tudi varuje endometrijski ob rabi estrogenskega HZ (79). V tem primeru je njegova učinkovitost dokazana za obdobje 4 let.

Ključna sporočila

- V obdobju menopavznega prehoda je možna uporaba vsake oblike preverjene kontracepcije (raven B).
- Prednosti in slabosti posameznih kontracepcijskih sredstev veljajo enako kot pred obdobjem menopavznega prehoda (raven A).
- Spreminja se zdravstveno stanje ženske in temu je treba prilagoditi izbiro kontracepcije (raven A).

Telesna dejavnost in menopavza

Telesna dejavnost je premikanje telesa s pomočjo kontrakcij skeletnih mišic ob izdatnem povečanju energetske porabe. Telesna dejavnost za krepitev zdravja je vsaka oblika telesne dejavnosti, ki koristi zdravju in funkcijskim sposobnostim telesa brez nepotrebne škode ali tveganja za zdravje. Redna, primerno intenzivna in ustrezna oblika telesne dejavnosti pomaga izboljšati splošno dobro počutje in telesno pripravljenost ter zmanjša dejavnike tveganja za številne kronične

nenalezljive bolezni in umrljivost žensk v pomenopavzi. Za krepitev zdravja se priporoča zmerno intenzivna telesna dejavnost, za katero so značilni povečanje srčnega utripa, občutek toplote in zadihanost. Za visoko intenzivno telesno dejavnost je značilno, da se posameznik znoji in zasope (80). Za ženske v pomenopavzi je priporočljivo izvajanje naslednjih oblik vadbe: aerobna vadba, vadba z lastno težo in obremenjevanjem, vadba proti upor, raztezanje in ravnotežna vadba (81).

Telesna dejavnost je učinkovita pri izboljšanju nekaterih menopavznih težav. Večina raziskav navaja, da telesna dejavnost izboljša psihosocialne in telesne simptome menopavze, vendar ni učinkovita pri zmanjšanju vazomotornih simptomov žensk v pomenopavzi. Učinkoviti sta vadba proti upor in aerobna vadba. Dodatek fitoestrogenov k vadbi ni imel dodatnega učinka (82). Zadnji sistematični pregled literature in metaanaliza raziskav sta pokazala, da joga

statistično pomembno zmanjša tako somatske, urogenitalne in vazomotorne simptome žensk v pomenopavzi (82) (kategorija 1).

Za zdravljenje simptomov stresne urinske inkontinence je metoda prvega izbora vadba mišic medeničnega dna, za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja pa vadba sečnega mehurja, ki s tehnikami cilja na zmanjševanje občutka nuje in prepo-gostega uriniranja (83) (kategorija 1).

Telesna dejavnost pozitivno učinkuje na duševno zdravje in kognicijo. Nizko do zmerno intenzivna vadba, ki je trajala od 12 tednov do 4 mesece in se izvajala 3–5-krat tedensko, je statistično pomembno zmanjšala depresivne simptome ter blage do zmerne anksiozne simptome pri ženskah po menopavzi (84). Učinkovita je tudi joga (82). S telesno dejavnostjo učinkovito ohranjamo in celo izboljšamo kognitivne sposobnosti ter zmanjšamo apatičnost. Prav tako telesna dejavnost izboljša telesne in kognitivne spretnosti pri ženskah z demenco ter zmanjša obremenitev negovalca (81) (kategorija 1).

Osteoporoza je sistemska bolezen skeleta, ki zmanjša kostno čvrstost in poveča tveganje za zlome. Bolezen se pojavi pri 70 % žensk do 80. leta starosti (81). Vadba, ki se priporoča za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze, vključuje dvigovanje uteži, hojo, tek, poskoke, hojo po stopnicah. Kombinacija vseh oblik vadb je učinkovita za izboljšanje kostne mase vratu stegenice in ledvene hrbtenice pri ženskah po menopavzi in poveča ali prepreči izgubo mišične mase. Za zmanjšanje izgube kostne mase se lahko uporabi tudi vibracijska vadba, ki pa ne vpliva na zvečanje puste telesne mase (85) (kategorija 1).

Telesna dejavnost je ključnega pomena pri ohranjanju mišičnega tonusa in mase, deluje preventivno na akumulacijo maščobe, zmanjša tveganje za odpornost na inzulin, diabetes tipa 2, metabolni sindrom in kopičenje visceralne maščobe. Uporabljajo se oblike vadbe, kot so aerobna vadba, joga in vadba z lastno težo. Telesna dejavnost naj traja 3–4 mesece in naj se izvaja 3–5-krat tedensko. Zmerno intenzivna telesna dejavnost, ki traja 6–12 mesecev, zmanjša obseg pasu, kar deluje preventivno na razvoj odpornosti na inzulin. Hoja je priporočljiva za ženske, ki niso bile telesno dejavne, saj zmanjša telesno težo (86) (kategorija 1).

Redna telesna dejavnost klinično značilno zniža krvni tlak v mirovanju, izboljša funkcijo ožilja in zniža raven holesterola. Telesna dejavnost naj poteka 5-krat tedensko in naj traja 30–60 minut ter naj bo zmerne intenzivnosti (81) (kategorija 1).

Kombinacija aerobne in nizko ali zmerno intenzivne vadbe proti uporju poveča mišično zmogljivost, sposobnost hoje in dinamično ravnotežje. Slabše dinamično ravnotežje je dejavnik tveganja za padce, slabša mišična zmogljivost in sposobnost hoje pa predstavljata tveganje za funkcijsko manjzmožnost. Telesna dejavnost za ohranjanje funkcijskih sposobnosti in preprečevanje padcev je učinkovita, če se izvaja vsaj 2 uri tedensko. Priporočljivi elementi vadbe so vadba za ravnotežje in vadba proti uporju. Taka vadba se lahko izvaja v skupinah ali posamezno tudi v domačem okolju (87) (kategorija 1).

Telesna dejavnost po menopavzi učinkovito zmanjšuje tveganja za nastanek raka dojke, debelega črevesa

in endometrija. Učinkovita je zmerno do visoko intenzivna telesna dejavnost. S telesno dejavnostjo se izboljšata metabolizem estrogena in delovanje imunskega sistema, zmanjšata se tudi kronično vnetje in oksidativni stres (88) (kategorija 1).

Pri starejših ženskah obstaja linearna povezanost med trajanjem sedečega načina življenja in prezgodnjo smrtjo. Tveganje se zniža, če ženske postanejo telesno aktivne. Za zmanjšanje tveganja je potrebno izvajanje telesne dejavnosti zmerne intenzitete, ki se izvaja 150 minut na teden (89) (kategorija 1).

Ključna sporočila

- Telesna dejavnost učinkovito izboljša menopavzne simptome, duševno zdravje, ohranja kostno maso, preprečuje kronične nenalezljive bolezni, zmanjša prezgodnjo smrtnost in preprečuje nastanek debelosti (raven A).
- Za lajšanje menopavznih simptomov, izboljšanje kostne gostote in zmanjšanje tveganja za nastanek sladkorne bolezni je učinkovito izvajanje joge (raven A).
- Ženske v pomenopavzalnem obdobju naj v preventivne namene izvajajo aerobno vadbo, vadbo proti uporju, raztezne vaje in vaje za ravnotežje (raven A).
- Po menopavzi ženskam priporočamo vsaj 30 minut zmerno intenzivne hitre hoje dnevno v kombinaciji z vadbo proti uporju vsaj 2-krat tedensko (raven A).

Menopavza in naravno zdravljenje

Pri lajšanju menopavznih/klimakteričnih težav se nekatere ženske odločijo tudi za samozdravljenje. To so večinoma ženske, ki kljub motečim klimakteričnim težavam ne smejo

uporabljati HZ ali pa ga odklanjajo, ker so bolj naklonjene naravnim metodam zdravljenja.

Poznamo dve veliki skupini naravnih snovi, ki se na tržišču

pojvajo kot snovi za lajšanje klimakteričnih težav: izvlečke zdravilne rastline *Cimicifuga racemosa* (CR) (grozdnate svetilke) in fitoestrogene (90).

Grozdna svetilka se ponekod po svetu uporablja kot prehransko dopolnilo, vendar se naša priporočila nanašajo zgolj na izsledke z naravnim zdravilom iz CR, v evropskem prostoru poznanem že dolga desetletja in preizkušenem v številnih kliničnih raziskavah.

Cimicifuga racemosa (CR) – grozdna svetilka

Na evropskem tržišču je CR registrirana kot zdravilo naravnega izvora, v obliki standardiziranega 40–60% etanolnega in izopropanolnega alkoholnega izvlečka korenike. Vrednost aktivne učinkovine, triterpenskega glikozida, ustreza priporočenemu dnevni odmerku 40 mg CR (90).

Že pred desetletji je nemška vladna agencija za zdravila (*Commission E*) v monografiji o grozdnati svetilki med uradne terapevtske indikacije za zdravljenje s CR uvrstila nevrovegetativne in psihične menopavzne težave (90), kar je leta 2010 potrdil tudi odgovorni organ za rastlinske medicinske izdelke pri Evropski agenciji za zdravila (EMA), leta 2011 pa je razširjeno različico izdala tudi evropska znanstvena fitoterapevtska kooperativa (ESCOP)(91).

Klinične raziskave, ki so ugotovile učinek CR na klimakterične težave v primerjavi s placebom in z uveljavljenimi oblikami HZ, so v obeh primerih ugotovile statistično pomembno večjo učinkovitost CR. Učinkovitost in varnost so potrdili tudi izsledki metaanaliz in preglednih člankov. CR se je najbolj izkazala pri lajšanju vročinskih valov in motenj razpoloženja (91) (kategorija 1b). Pri slednjih težavah pa je še boljše rezultate dosegla kombinacija CR s šentjanževko, kar so dokazali v ustreznih kliničnih raziskavah (90) (kategorija 1b).

Povsem enotnega mnenja o CR med strokovnjaki sicer ni, vendar sta bila avtorja zadnjega Cochranovega pregleda leta 2012, ki sta CR poskušala prikazati kot neučinkovito zdravilo, deležna ostre kritike uglednih, svetov-

no priznanih strokovnjakov s področja fitoterapije. Prepričljivo so predstavili izsledke metaanalize ustreznih devetih kliničnih raziskav, ki so zanesljivo potrdile učinkovitost CR (92). Opozorili pa so še na očitne pomanjkljivosti Cochranovega pregleda (nepripravnost metodologije, pristranost izbora raziskav in sporna enakovredna obravnava neregistriranih pripravkov iz CR in registriranega zdravila naravnega izvora iz CR).

Klinične raziskave so potrdile tudi varno uporabo CR. Raziskovalci niso našli vpliva CR na endometriji in/ali dojko (kategorija 1a). Leta 2011 pa je, navkljub sporadičnim poročanjem o škodljivih neželenih učinkih (93) prva metaanaliza potrdila varno uporabo CR tudi za jetra (94) (kategorija 1a).

Ključna sporočila

1. CR je učinkovita pri odpravljanju klimakteričnih težav (kategorija 1b, raven A).
2. Kombinacija CR s šentjanževko je pri odpravljanju psihičnih menopavznih težav učinkovitejša kot placebo in/ali CR (kategorija 1b, raven A).
3. CR ni pokazala škodljivih vplivov, njena raba je ob upoštevanju priporočil glede dolžine uporabe varna (kategorija 1a, raven A).
4. CR se je izkazala kot varna tudi glede vpliva na estrogensko odzivno tkivo človeškega telesa (kategorija 1a, raven A).

Fitoestrogeni

Tudi fitoestrogeni učinkovito lajšajo klimakterične težave, med njimi so najprepoznavnejši izoflavoni iz črne detelje, hmelja in soje. Uporabljajo se kot prehranska dopolnila.

Zadnje desetletje je bila učinkovitost izoflavonov dokazana v številnih kliničnih raziskavah in potrjena v metaanalizah, ocenjevali so tako učinkovitost pri odpravi vročinskih valov kot drugih klimakteričnih težav (95, 96).

Uživanje izoflavonov od 6 tednov do 12 mesecev je statistično pomemb-

no znižalo pogostnost vročinskih valov za 20 % v primerjavi s placebom, njihovo moč pa za 26 %. Več kot 13 tednov je bilo potrebnih, da so izoflavoni dosegli polovico svojega maksimalnega učinka, medtem ko je estradiol za tak rezultat potreboval tri tedne. Avtorji so zato priporočili, naj raziskave trajajo vsaj 12 tednov, saj prej izoflavoni ne morejo razviti maksimalnega učinka (94, 95), priporočeni dnevni odmerki pa je 50–60 mg izoflavonov (90).

Pomembno je tudi premo sorazmerno zmanjšanje pogostnosti vročinskih valov z dolžino uporabe izoflavonov in z odmerkom genisteina, enega od izoflavonov, ki mora biti večji od 18,8 mg (95).

Potrjeni so tudi njihovi ugodni učinki na krvne maščobe (90). Avtorji navajajo, da sojini izoflavoni znižujejo celotni holesterol, LDL in trigliceride ter statistično pomembno zvišajo HDL. Raziskave z več kot 80 mg sojinih proteinov imajo boljši učinek na lipidni profil. Učinki na zniževanje krvnih maščob so večji pri hiperholesterolemiji (90).

V preteklosti so se pojavljali dvomi o varnosti izoflavonov, ki so jih novejši strokovni izsledki ovrgli. Evropska agencija za varno hrano (*European Food Safety Authority*, EFSA) je sprejela uradno stališče o rabi prehranskih dopolnil s sojinimi izoflavoni. Potrdila je, da izsledki opazovalnih/intervencijskih raziskav niso podprli hipoteze o povečanem tveganju za raka dojke (97).

Ključna sporočila

1. Izoflavoni so učinkoviti pri odpravljanju klimakteričnih težav (kategorija 1b, raven A).
2. Za doseg največjega učinka je potreben daljši čas kot pri estrogenu (kategorija 1a, raven A).
3. Izsledki opazovalnih/intervencijskih raziskav niso podprli hipoteze o rabi izoflavonov in povečanem tveganju za raka dojke (kategorija 2b, raven B).

Bioidentični hormoni (BH)

Izraz bioidentični hormoni je marketinški izraz, ki izhaja iz domovine marketinga, ZDA. Poimenovanje ne temelji na znanstvenih dokazih in nima enotne, standardizirane definicije, ženske, ki od svojih zdravnikov zahtevajo bioidentične hormone, pa imajo različna pričakovanja. Pričakujejo, da so bodisi nekaj naravnega (ne umetnega), sproti pripravljenega/izdelanega (ne tovarniško izdelanega), da so iz rastlinskih virov in po kemijski sestavi enaki hormonom v človeškem telesu.

To so magistralno sestavljeni pripravki s spolnimi hormoni, ki jih izdelujejo lekarne. Različne spolne hormone kombinirajo v različnih razmerjih in jih izdelujejo v različnih oblikah, najbolj popularne so kreme. Ustrežajo principu »ena velikost za vse«, čeprav razmerje različnih spolnih hormonov v pripravkih ne temelji niti na individualni potrebi ženske niti ni kako drugače določeno v kateri od ustreznih kliničnih raziskav.

Predn ženskam predpišejo BH, jih napotijo še na določanje hormonov v serumu ali slini, kar je strokovno povsem neutemeljeno in nepotrebno. Služi zgolj zavajanju pacientk in vzbujanju občutka, da bodo te meritve ugotovile obseg pomanjkanja hormonov, z zdravljenjem z BH pa se bo v telo vnesel točno tak, individualno določen odmerek spolnih hormonov, ki posamezni ženski primanjkuje. HZ pa ne temelji na dodajanju predhodno določenega odmerka hormonov, pač pa mora biti odmerek tak, da učinkovito odpravi klimakterične težave, in

sicer v najmanjšem še učinkovitem odmerku.

Več strokovnih združenj po svetu je objavilo mnenje o lekarniških pripravkih z različnimi t. i. bioidentičnimi spolnimi hormoni. Poudarili so, da ni znanstvenih dokazov o večji učinkovitosti ali varnosti teh izdelkov, čeprav so to njihovi izdelovalci zatrjevali. Ti pripravki niso prestali strogih zahtevanih testov za učinkovitost in varnost zdravil, zaskrbljujoči pa so bili tudi njihova čistost, nihanja v moči in kakovost (98).

Skupina slovenskih strokovnjakov je že spomladi leta 2012 odreagirala na zavajajoče informacije o BH, ki so se širile med slovensko laično in strokovno javnostjo. Svoje strokovno stališče smo objavili v več strokovnih revijah (99, 100) in tudi v številnih medijih.

Opozorili smo, katere trditve ne držijo in zavajajo javnost:

- bioidentični hormoni so po sestavi bolj podobni hormonom, ki se tvorijo v človeškem telesu, kot hormoni v registriranih zdravilih za HZ;
- bioidentični hormoni so bolj naravni kot enaki hormoni v registriranih oblikah HZ;
- z merjenjem hormonov (v slini, serumu ...) za vsako bolnico posebej lahko določimo njen hormonski status in njene hormonske potrebe;
- z merjenjem hormonov (v slini, serumu ...) individualno prilagodimo odmerke bioidentičnih hormonov;
- bioidentični hormoni so učinkovitejši kot hormoni v

registriranih oblikah HZ;

- bioidentični hormoni so varnejši kot istoimenski hormoni v registriranih oblikah HZ;
- multicentrična raziskava o bioidentičnih hormonih bi odgovorila na vsa vprašanja v zvezi z njihov rabo;
- magistralni (lekarniški) bioidentični hormoni so boljši kot hormoni v uveljavljenih registriranih oblikah HZ.

Pomanjkljivi so tudi podatki o učinkovitosti in varnosti, na izdelkih ni ustreznih opozoril o možnih neželenih učinkih, njihovo poročanje je pomanjkljivo, zato so podobna odklonilna stališča do rabe BH sprejela tudi številna strokovna združenja po svetu (56).

Ključna sporočila

- Pripravki z BH niso dovolj preskušeni kot učinkoviti in varni, saj niso podprti s podatki ustreznih kliničnih raziskav niti nad njimi ni ustreznega nadzora (raven A).
- Natančnega odmerka BH se v pripravkih ne da določiti, uporabnice se mažejo po občutku (lahko preveč ali premalo) (raven A).
- Obstaja nevarnost različnih nedefiniranih primesi, nečistoč in nesterilnosti pripravkov z BH, količine BH v pripravkih variirajo (raven A).
- Stroka rabe BH ženskam odsvetuje (raven A).

Predpisovanje hormonskega (nadomestnega) zdravljenja

Uvodoma ponovimo, da se zanj odločamo individualno ob upoštevanju indikacij in kontraindikacij, ki smo jih prikazali v naših prispevkih.

Poleg zdravstvenega stanja ženske upoštevamo obdobje, ko se začno

pojvati klimakterične težave (1). V premenopavzi je relativno hiperestrogena faza zaradi anovulatornih ciklov in pomanjkanja progesterona. V tem obdobju nervoznosti, nespečnosti, napihnjenosti in prvih

vročinskih valov predpisujemo samo progestagen, npr. od 11.–25. dneva ciklusa, in tako preprečimo tudi močne krvavitve, ki so možne po daljših izostankih. Lahko uporabimo zdravila z mikroniziranim progesterono-

nom, didrogesteronom ali enega izmed sinteznih progesteronov.

Ko začne usihati delovanje ovarijev in so izrazite klimakterične težave, ženskam brez maternice oziroma tistim, ki imajo MV s progesteronom, predpišemo samo estrogene: kožni obliž, pršilo, tablete (101). Jemljejo jih kontinuirano. V primeru, da ima ženska vstavljen MV, je po njegovi odstranitvi treba prilagoditi HZ (102, 103).

Ženskam, ki morajo imeti zaščito endometrija v obdobju, ko se občasno še pojavljajo menstruacije, svetujemo oralno ciklično hormonsko zdravljenje ali kombinacijo estrogena v oralni

obliki, kožnem obližu ali razpršilu in 14-dnevnega dodatka poljubnega progesterona (prednost imata mikroniziran progesteron in didrogesteron). Šele ko ne pričakujemo več krvavitev, nadaljujemo z nižje odmernim kombiniranim kontinuiranim režimom zdravljenja ali tibolonom. V še poznejšem obdobju preprečujemo več atrofične spremembe nožnice s predpisovanjem lokalnih oblik estrogena.

Ob koncu poudarimo, da je ob težavah smiselno začeti s HZ zgodaj v obdobju menopavznega prehoda ali čimprej po menopavzi znotraj časovnega okvira 10 let oz. do 60. leta

starosti. V tem primeru uporabnice od HZ lahko pričakujejo največ koristi. S HZ ni smiselno prenehati naenkrat, pač pa postopoma, sicer se klimakterične težave ob prenehanju lahko ponovijo (104).

Ključna sporočila

- Predpisovanje HZ je individualno glede na težave in fazo menopavznega prehoda/pomenopavze.
- Z rabo HZ naj se preneha postopno.

Nasveti o spremembi načina življenja v obdobju pomenopavze

Nekdaj je obdobje menopavze veljalo za tabuizirano, neprijetno in zaključno obdobje življenja ženske. Z demografskimi spremembami, modernim življenjskim slogom in z raznovrstnimi pristopi obravnave perimenopavzalnih težav je to obdobje pridobilo na pomenu, vrednosti in tudi kakovosti življenja. Čeprav izsledki raziskave WHI (*Women's Health Initiative*) nedvomno dokazujejo učinkovitost HZ pri soočanju z menopavzalnimi zdravstvenimi težavami, pa v laični in ponekod strokovni javnosti še zmeraj prevladujeta skepsa in strah pred posledicami HZ. Ključ pri odločanju o zdravljenju s hormoni je individualizacija (105).

HZ je sprejemljiva možnost za relativno mlade (do starosti 59 let oziroma znotraj 10 let po menopavzi) in zdrave ženske z resnimi menopavzalnimi težavami. Ključ pri odločanju o HZ je individualizacija terapije (52). Upoštevati je treba prioritete pri kakovosti življenja, pa tudi osebne dejavnike tveganja posamezne ženske, kot so starost, čas od nastopa menopavze, tveganje za nastajanje krvnih strdkov – tromboze, srčno obolenje, možganska kap in rak dojke.

Nemedikamentozni ukrepi za blaženje težav v pomenopavzi lahko učinkovito dopolnjujejo HZ. Kadar je HZ za posameznico kontraindicirano

ali nesprejemljivo, ukrepi za spreminjanje življenjskega sloga lahko izboljšajo kakovost življenja.

Menopavza je primeren čas za uvajanje zdravih sprememb življenjskega sloga. Življenje postaja manj burno, otroci odraščajo, poklicna pot in kariera dosežata svoje srednje, večinoma stabilno obdobje (105). V tem obdobju bi se moralo najti več časa za skrb za lastno zdravje, udeleževanje rednih in preventivnih zdravstvenih pregledov in uvajanje zdravega življenjskega sloga ali vsaj posameznih sprememb.

1. V obdobju po 50. letu življenja se zveča tveganje za osteoporozo (106). Osteoporozo je eden največjih zdravstvenih izzivov v tem obdobju, ko hormonske spremembe pospešijo razgradnjo kosti. Priporočljivi so vadba za vzdrževanje kostne gostote, prehrana s primerno količino kalcija in vnos zadostne količine D-vitamina. V obdobju po 50. letu je smiseln izračun indeksa FRAX za oceno tveganja za zlom kosti, ki si ga na spletni strani lahko izračuna vsaka posameznica in se o rezultatu posvetuje z zdravstvenim strokovnjakom (106).
2. Vodenje menstrualnega koledarja posameznici omogoči

spremljanje ritma mesečnih krvavitev. Če se vzorec krvavitev spreminja, je smiselno poiskati strokovno pomoč.

3. Tako imenovana trebušna debelost, zvišanje telesne teže na račun zvečanega obsega pasu, ni le posledica staranja in hormonskih sprememb, ampak tudi nepravilne prehrane in pomanjkanja telesne vadbe (107). Vzpostavitev vzorca redne vadbe, hkrati z omejitvijo vnosa dnevni kalorij po vzorcu zdrave mešane prehrane, lahko zmanjša tveganje in prepreči srčno-žilne bolezni, povezane s trebušno debelostjo (107).
4. V srednjem življenjskem obdobju se pogosto pojavljajo tudi motnje spanja (108). Strokovnjaki svetujejo posvečanje t. i. higiene spanja: reden ritem spanja, izogibanje težki hrani v večernem času, zatemnitev spalnih prostorov, prilagoditev stopnje hrupa in temperature v spalnih prostorih; pa tudi izogibanje kavi, alkoholu in nikotinu izboljša kakovost spanja in pomembno vpliva na splošno zdravstveno stanje.
5. Glavoboli v pomenopavznem obdobju so večinoma prepoznani kot migrene, za katerimi so posameznice trpele

že v prejšnjem življenjskem obdobju. Tipično so t. i. hormonski glavoboli vezani na čas menstrualnih krvavitev oz. jemanja kontracepcijskih tablet. V pomenopavznem obdobju se zaradi nizkih ravni hormonov pogostnost in moč migrenskih glavobolov močno zmanjšata, kar je številnim posameznicam dobrodošla sprememba in veliko olajšanje (109).

6. Vaje za mišice medeničnega dna bistveno izboljšajo težave z uhanjem urina. Svetujemo jih že po 30. letu, čeprav se težave tipično pojavijo v pomenopavznem obdobju. S stiskanjem, vztrajanjem v kontrakciji in s popuščanjem mišic, ki nadzorujejo tok urina, se inkontinenca izboljša (110). Vaje je treba izvajati redno, vsaj 3–4-krat tedensko, dolgotrajno, v miru in zbrano. Zadostujejo trije nizi na dan, vsakič po 10 vaj, ki trajajo 6–8 sekund. Raziskovalci poročajo, da se ob redni vadbi izboljša tudi kakovost spolnega življenja.
7. Kožne spremembe so s staranjem neizogibne. Koža postaja tanjša,

občutljivejša, pojavljajo se pigmentni kožni madeži in druge spremembe. Izogibanje stresu, kajenju in pretiranem sončenju so osnovni ukrepi za ohranjanje zdrave kože. Poleg tega je smiselno redno spremljanje in opazovanje kožnih sprememb, ki so z leti vse pogostejše in izrazitejše, lahko pa so tudi bolezenski znaki. Dovolj spanja, pitje zadostnih količin vode in izogibanje pretirani uporabi agresivnih mil ter dolgotrajnim kopelimi, ki izsušijo kožo, lahko pripomorejo k zdravemu videzu kože.

8. Ustni higieni je v tem starostnem obdobju treba nameniti več časa. Redno umivanje in t. i. nitkanje zob, redni (preventivni) obiski pri zobozdravniku in profesionalno čiščenje zobnega kamna lahko preprečijo ali vsaj pravočasno odkrijejo bolezni obzobja. Le-te so v srednjem življenjskem obdobju še posebej pogoste in povezane tudi s srčno-žilnimi boleznimi. Izpadanje oz. izguba zob je lahko povezana z osteoporozo.

9. Četudi ne moremo pobegniti genskim danostim in podedovanim tveganjem za nekatere bolezni, pa lahko vplivamo na zdrav življenjski slog z nekaterimi preprostimi priporočili (105):

- ne kadi,
- nadzoruj svoj krvni tlak,
- nadzoruj telesno težo,
- nadzoruj vrednosti maščob v krvi (lipidogram),
- prepreči sladkorno bolezen – izogibaj se sladki hrani,
- zmanjšaj stres.

Ključna sporočila

- Srednje življenjsko obdobje je za moderno in aktivno žensko polno izzivov. Hormonske spremembe in njihove posledice je mogoče obvladovati s spremembami življenjskega sloga, z naravnimi pripravki in s HZ.
- Z danes dostopnimi načini obravnave menopavzalnih težav ni nobenega razloga, da tega obdobja življenja ne bi preživel kakovostno.

Sklep

Od leta 2008, ko je bil sprejet prvi slovenski konsenz o menopavzni medicini, pa vse do danes so se zgodile številne spremembe. Medicina je napredovala na vseh področjih in naši pogledi na diagnostiko in zdravljenje so se spremenili. Drugačna je starostna struktura prebivalstva z večjim deležem starejših in daljšo pričakovano življenjsko dobo. Hitrejši je tempo življenja in večje so vsakdanje obremenitve. Več je pacientk, ki

jim menopavzna medicina lahko pomaga. Zaradi velike dostopnosti do informacij, žal tudi neustreznih in zavajajočih, smo se odločili nekaj več napisati o temah, ki so aktualne in tarejo tako naše pacientke kot tudi zdravnike. Prepričani smo, da je nemogoče slediti vsem področjem medicine. Upamo, da bo naš strokovni prispevek v pomoč pri vsakdanjem delu vsem slovenskim zdravnikom, ki pridejo v stik s pacientkami v obdobju

pomenopavze. Želimo si, da bi bile naše pacientke tudi s pomočjo informacij iz tega prispevka deležne poenotene in sodobne strokovne obravnave.

Glavni strokovni svet Slovenskega zdravniškega društva je *Strokovna priporočila o menopavzni medicini* potrdil na svoji seji dne 8. 10. 2019 (111).

Literatura

1. Menopavzna medicina – slovenski konsenz: zbornik ob simpoziju Slovenskega menopavznega društva. Zdravniški vestnik 2008;77: III
2. Statistični urad RS. Dostopno na <http://pxweb.stat.si/> (8. 1. 2021).
3. Eurostat. Dostopno na <http://ec.europa.eu/eurostat/> (8. 1. 2021).
4. WHO: European Health Information Gateway, dostopno na <https://gateway.euro.who.int> (8. 1. 2021).
5. Utian WH. Menopause-related definitions. *Int Congr Ser* 2004; 1266(C): 133–8.
6. Harlow D, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. 2012; 19(4): 1–9.
7. Centre for Evidence-based Medicine. Dostopno na: <https://www.cebm.net/> (1. 2. 2019).
8. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Veljaven predpis: Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09, 17/15, 47/18, 57/18 in 57/18).
9. Postopki za odkrivanje in obravnavo žensk s predrakavami spremembami materičnega vratu / [strokovna skupina za pripravo smernic Marjetka Uršič Vrščaj et al. urednica Marjetka Uršič Vrščaj]. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.
10. National Institute for Health and Care Excellence 2015. Menopause: diagnosis and management (NG23) Dostopno na: <http://nice.org.uk/guidance/ng23> (15. 2. 2019).
11. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68(4): 499–509.
12. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010; 67(1): 91–3.
13. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016; 31(5): 926–37.
14. National Institute for Health and Care Excellence, National Collaborating Centre for Women and Children's Health. Menopause. Full guideline, version 1.5. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23/documents/menopause-full-guideline2> (1.2.2020).
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261> (1.2.2020).
16. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016; 91: 153–5.
17. Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 1627–42.
18. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's health initiative randomize trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
19. Schierbeck LL, Rejnmark LR, Landbo Tofteng C, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomise trial. *BMJ* 2012; 345: 1–11.
20. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 249–60.
21. Hodis HN, Mack WJ, Handerson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31.
22. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: cd002229.
23. Reslan QM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7: 47–70.
24. Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thrombembolism postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
25. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala- Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619–25.
26. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1352–61.
27. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, et al. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause* 2011; 18: 376–84.
28. Rijkema AHM, Sanden AAVD, Ruijs AHC. Effects of post-menopausal oestrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas*. 1990; 12: 259–85.
29. Ramesh S, Mann MC, Holroyd-Leduc JM, Wilton SB, James MT, Seely EW, Ahmed SB. Hormone therapy and clinical

- and surrogate cardiovascular endpoints in women with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2016 stran; 23(9): 1028-37.
30. van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM. Regulation of body composition and bioenergetics by estrogens. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 663-76.
 31. Lawson et al. Hormone replacement therapy use dramatically increases breast estrogen receptor expression in obese postmenopausal women. *Breast cancer research* 2001; 342-5.
 32. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001018.
 33. Jensen LB, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 333-42.
 34. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.
 35. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greybar E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-54.
 36. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Soc* 2014; 30: 350-61.
 37. Shulman LP. Transdermal hormone therapy and bone health. *Clin Intervent Aging* 2008; 3(1): 51-4.
 38. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018 stran; 379(25): 2407-16.
 39. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD, for the Clinical guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 818-39.
 40. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 23-57.
 41. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium and vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017; 318: 2466-82.
 42. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation; may estrogen be a magic bullet? *Menopause Int* 2012; 18: 139-46.
 43. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
 44. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
 45. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P et al. Risk factors of breast cancer: A systemic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25: 368-87.
 46. Thjorbjarnardottir T, Olafsdottir EJ, Valdimarsdottir UA et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16928 women 48 years and older. *Acta Oncologica* 2014; Early Online: 1-7.
 47. Holmberg L, Anderson H. Habits steering data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363 (9407): 453-5.
 48. Kenemans P, Bundrel NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 10(2): 135-46.
 49. 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; 1: 103-11.
 50. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer* 2011; 128: 144-56.
 51. Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Lattrich C, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy for patients with breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; 73: 1017-22.
 52. Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109-50.
 53. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24(7): 728-53
 54. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 313-5.
 55. Barbič M. Hormonsko nadomestno zdravljenje pri uroginekoloških operacijah. *Zdr Vest* 2008; 77: III-65-7
 56. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD001405.

57. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005; 293(8): 935–48.
58. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol*. 2005; 106(5 pt 1): 940–5.
59. American College of Obstetricians and Gynecologists. Urinary incontinence in women. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(6): 1533–45.
60. Weber MA, Klejin MH, Langendam M, Limpens MJ, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for pelvic floor disorders: A Systematic Review. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136265> (1.2.2020).
61. Leventhal A J et al. Neurobehavioral impact of menopause on mood (Review). *Expert Review of Neurotherapeutics* (11 Suppl) 2007; 7: 81–91.
62. Berent-Spilson A et al. Metabolic and hormone influences on emotion processing during menopause. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 76: 218–25.
63. Joffe H et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flushes, predict enhanced mood during menopausal transition. *Journal of Clinical Neurology& Metabolism*. 2011; 96: 1044–54.
64. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Karim R, Shoupe D, Kono N, Dustin L, Allayee H, Mack WJ. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20290-5.
65. Henderson V W et al. Cognitive effects of estradiol after menopause. A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology* 2016; 8: 699–708.
66. Kores - Plesničar B, Plesničar A. Depresija in telesna dejavnost. *Zdravstveno varstvo* 2009; 48: 40–4.
67. Davison et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-53.
68. Nappi RE. To be or not to be in sexual desire: the androgen dilemma. *Climacteric* 2015; 18: 672-4.
69. Reid R et al. Managing menopause. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (eSuppl A): S1–80.
70. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3489– 510.
71. Shak WW, Tobia G. DSM-5 changes in diagnostic criteria of sexual dysfunctions. *Reprod Sys Sexual Disorders* 2013; 2: 122.
72. Elraiyah T et al. The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3543-50.
73. Simon J et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226-33.
74. European Medicines Agency, 2012. Intrinsic (testosterone) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [online]. Dostopno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/06/WC500128837.pdf (11. 6. 2018).
75. Long M F et al. Contraception and hormonal management in perimenopause. *Journal of women health (Review)* 2015; 24: 3–10.
76. ESHRE Capri Workshop Group. Female contraception over 40. *Human Reproduction Update (Review)* 2009; 15: 599–612.
77. Allen C, Evans G, Sutton EL. Pharmacologic Therapies in Women's Health: Contraception and Menopause Treatment (Review) *Medical Clinics of North America*. 2016; 100: 763-89.
78. Ruan X, Mueck A O. Oral contraception for women of middle age (Review) *Maturitas*. 2015; 82: 266- 70.
79. Di Bella et al. Contraception and family planning at the extreme of reproductive life-climacteric. (Review) 2016; 62: 454-7.
80. Centres for Disease Control and Prevention. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/pa-health/index.htm> (3. 2. 2017).
81. Grindler MN, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause* 2015; 22: 1351-8.
82. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms - A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2018; 109: 13–25.
83. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, 2016. Incontinence, 6th International Consultation on Incontinence. 6th ed. Tokyo: Health publications Ltd. 2017.
84. Martínez-Domínguez SJ, Lajusticia H, Chedraui P, Pérez-López FR, Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Project. The effect of programmed exercise over anxiety symptoms in midlife and older women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric* 2018; 8: 1–9.
85. Marín-Cascales E, Alcaraz PE, Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA. Effects of multicomponent training on lean and bone mass in postmenopausal and older women: a systematic review. *Menopause* 2018; 2: 346–56.
86. Bueno-Notivol J, Calvo-Katorre J, Alonso-Ventura V et al. Effect of programmed exercise on insulin sensitivity in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2017; 24: 1–10.
87. Shiotsu Y, Yanagita M. Comparisons of low-intensity versus moderate-intensity combined aerobic and resistance training on body composition, muscle strength, and functional performance in older women. *Menopause* 2018; 25(6): 668-75.

88. Neilson HK, Farris MS, Stone CR et al. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2016; 24: 322-44.
89. Riebe D, Blissmer BJ, Greaney ML et al. The relationship between obesity, physical activity and physical function in older adults. *J Aging Health* 2009; 21: 1159-78.
90. Vrabič Dežman L. Menopavza in naravno zdravljenje. *Zdrav Vestn.* 2008; 77: 21-7.
91. Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:860602.
92. Beer AM, Osmer R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 „black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review)“. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(12): 1022-5.
93. Enbom ET, Le MD, Oesterich L, Rutgers J, French SW. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation. *Exp Mol Pathol.* 2014; 96(3): 279-83.
94. Henneicke-von Zepelin HH. 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products Clinical research milestones, current study findings and current development. *Wien Med Wochenschr* 2017; 167: 147-59.
95. Taku K, Melby M, Kronenberg F, Kurzer M, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flush frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012; 19: 776-90.
96. Li L, Lv Y, Xu L, Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flushes. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79, 593-604.
97. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS) Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J* 2015; 13: 4246.
98. Vrabič Dežman L. Bioidentični hormoni. *Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon* 2013; 42: 1-3.
99. Vrabič Dežman L, Meden Vrtovec H, Geršak K, Pfeifer M, Kocjan T, Pinter B. Zmote in resnice o bioidentičnih hormoni. *Strokovna revija ISIS* 2012; 8-9; 66-9.
100. Vrabič Dežman L, Pinter B. Bioidentični hormoni. *Medicinski razgledi* 2013; Suppl 3: 221-9.
101. Eriksen EF. Hormone replacement therapy or Serms in the long term treatment of osteoporosis (Review) *Minerva Gynecologica* 2012; 64: 207-21
102. Long-Term Hormone Replacement Therapy Is Associated with Low Coronary Artery Calcium Levels in a Cohort of Older Women: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. Gudmundsson A et al *Journal of the American Geriatrics Society.* 2017; 65(1): 200-14.
103. Perrone G et al. Menopausal symptoms after the discontinuation of longterm hormone replacement therapy in women under 60: a 3-year follow up. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2013. 76; 38-43.
104. Malihi T H et al. Managing hot flushes in Menopausal Women (review) *JCPSP.* 2018; 28: 460-5.
105. Menopause Experts Agree About Hormone Therapy. The North American Menopause Society. Dostopno na: <https://www.menopause.org/for-professionals>. (02. 03. 2018)
106. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle Sever M, Čokolič M, Zavratnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 207-17.
107. Kovač - Blaž M, Kolšek M. Debelost. V: Švab I, Rotar - Pavlič D ur. *Družinska medicina. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine Slovenskega zdravniškega društva, 2002: 312-21.*
108. Jehan S et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women *Sleep Disord Ther.* 2015; 4(5): 1000212.doi: 10.4172/2167-0277.1000212.
109. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6(3): 115-23. doi: 10.1177/2040622315579627.
110. Marques A, Stothers L, Macnab A. The status of pelvic floor muscle training for women. *Can Urol Assoc J.* 2010; 4(6): 419-24.
111. Zapisnik 26. redne seje Glavnega strokovnega sveta Slovenskega zdravniškega društva. Dostopno na: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2019/11/szd-gss-zapisnik-26-seje-2019-10-08.pdf> (7. 12. 2020).

Najpogosteje uporabljene kratice

HZ – hormonsko (nadomestno) zdravljenje
TT – telesna teža
TV – telesna višina
ITM – indeks telesne mase
RR – krvni tlak
BMV – bris materničnega vratu
ZORA – državni program zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu
UZ – ultrazvok (ultrazvočni)
POI – prezgodnja ovarijska insuficienca
FSH – folikel stimulirajoči hormon
EMA – Evropska agencija za zdravila
EFSA – Evropska agencija za varno hrano
EZ – estrogensko zdravljenje
KOK – kombinirana oralna kontracepcija
MV – maternični vložek
CR – *Cimicifuga racemosa*
BH – bioidentični hormoni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.173(082)
615.357:618.173(082)

STROKOVNA priporočila o menopavzni medicini : priporočila o menopavzni medicini 2021 / [avtorji Marko Mlinarič ... [et al.] ; uredništvo Marko Mlinarič, Lucija Vrabič Dežman]. - Ljubljana : Slovensko menopavzno društvo : Zdravniška zbornica Slovenije, 2021

ISBN 978-961-94870-3-7 (Slovensko menopavzno društvo)
1. Mlinarič, Marko, medicina
COBISS.SI-ID 46096131

Avtorji

Mlinarič M, Arko D, Barbič M, Pretnar - Darovec A, Darovec J,
Geršak K, Kopčavar - Guček N, Legan M, Pfeifer M, Šćepanović D,
Tomažič M, Žegura Andrić B, Vrabič Dežman L.