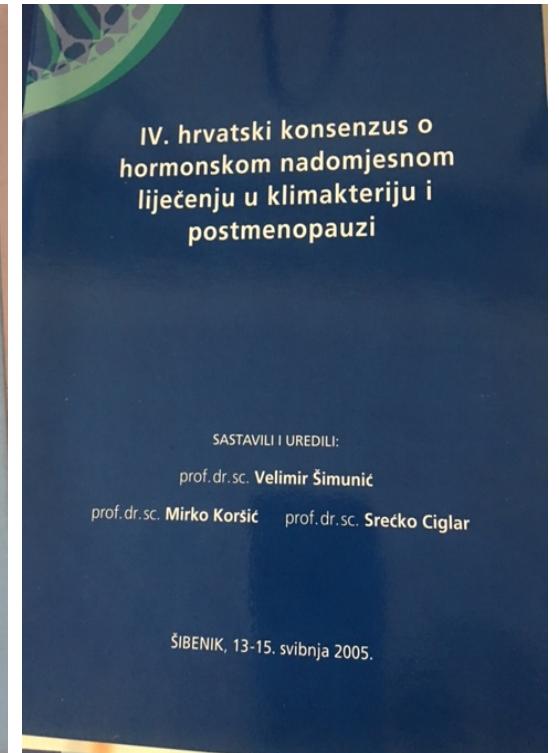
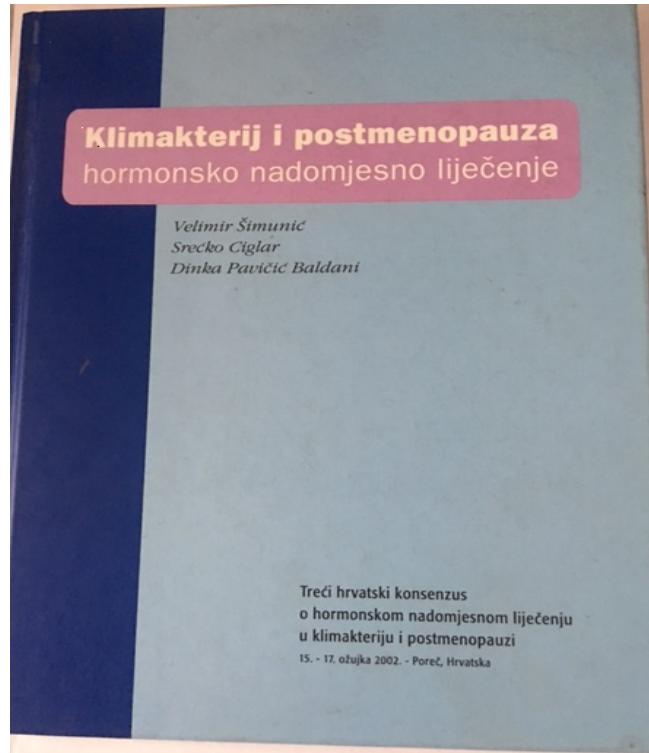
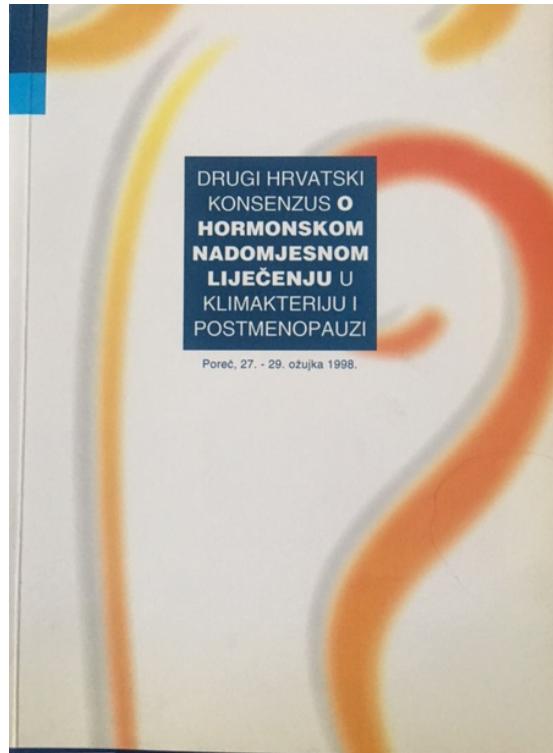


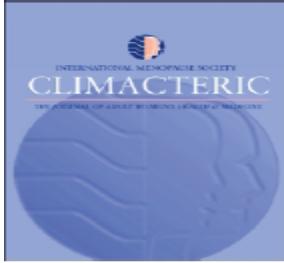
Smjernice za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja

Brijuni 2017.

Povijest konsenzusa o HNL-u u Hrvatskoj

- Hrvatski konsenzus o hormonskom nadomjesnom liječenju u klimakteriju i postmenopauzi
(Veselko Grizelj i suradnici) Zagreb 1994.**





2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy

R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

To cite this article: R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016): 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, DOI: [10.3109/13697137.2015.1129166](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>

ABSTRACT

The International Menopause Society (IMS) has produced these new 2016 recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy (MHT) to help guide health-care professionals in optimizing their management of women in the menopause transition and beyond. The term MHT has been used to cover therapies including estrogens, progestogens and combined regimens. For the first time, the 2016 IMS recommendations now include grades of recommendations, levels of evidence and 'good practice points', in addition to section-specific references. Where possible, the recommendations are based on and linked to the evidence that supports them, unless good-quality evidence is absent. Particular attention has been paid to published evidence from 2013 onwards, the last time the IMS recommendations were updated. Databases have been extensively searched for relevant publications using key terms specific to each specialist area within menopause physiology and medicine. Information has also been drawn from international consensus statements published by bodies such as the IMS, the European Menopause and Andropause Society and the North American Menopause Society. The recommendations have been produced by experts derived mainly from the IMS, with the assistance of key collaborators where deemed advantageous. In preparing these international recommendations, experts have taken into account geographical variations in medical care, prevalence of diseases, and country-specific attitudes of the public, medical community and health authorities towards menopause management. The variation in availability and licensing of MHT and other products has also been considered.

POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

Abstract

The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS) updates the 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society and identifies future research needs. An Advisory Panel of clinicians and researchers expert in the field of women's health and menopause was recruited by NAMS to review the 2012 Position Statement, evaluate new literature, assess the evidence, and reach consensus on recommendations, using the level of evidence to identify the strength of recommendations and the quality of the evidence. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

Hormone therapy (HT) remains the most effective treatment for vasomotor symptoms (VMS) and the genitourinary syndrome of menopause (GSM) and has been shown to prevent bone loss and fracture. The risks of HT differ depending on type, dose, duration of use, route of administration, timing of initiation, and whether a progestogen is used. Treatment should be individualized to identify the most appropriate HT type, dose, formulation, route of administration, and duration of use, using the best available evidence to maximize benefits and minimize risks, with periodic reevaluation of the benefits and risks of continuing or discontinuing HT.

For women aged younger than 60 years or who are within 10 years of menopause onset and have no contraindications, the benefit-risk ratio is most favorable for treatment of bothersome VMS and for those at elevated risk for bone loss or fracture. For women who initiate HT more than 10 or 20 years from menopause onset or are aged 60 years or older, the benefit-risk ratio appears less favorable because of the greater absolute risks of coronary heart disease, stroke, venous thromboembolism, and dementia. Longer durations of therapy should be for documented indications such as persistent VMS or bone loss, with shared decision making and periodic reevaluation. For bothersome GSM symptoms not relieved with over-the-counter therapies and without indications for use of systemic HT, low-dose vaginal estrogen therapy or other therapies are recommended.

Key Words: Breast cancer – Cardiovascular disease – Cognition – Estrogen – Hormone therapy – Menopause – Position Statement – Vaginal atrophy – Vasomotor symptoms

This NAMS position statement has been endorsed by Academy of Women's Health, American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Nurse Practitioners, American Medical Women's Association, American Society for Reproductive Medicine, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, Association of Reproductive Health Professionals, Australasian Menopause Society, Chinese Menopause Society, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, Czech Menopause and Andropause Society, Dominican Menopause Society, European Menopause and Andropause Society, German Menopause Society, Groupe d'études de la ménopause et du vieillissement Hormonal, HealthyWomen, Indian Menopause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation, International Society for the Study of Women's Sexual Health, Israeli Menopause Society, Japan Society of Menopause and Women's Health, Korean Society of Menopause, Menopause Research Society of Singapore, National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, SOBRAC and FEBRASGO, SIGMA Canadian Menopause Society, Società Italiana della Menopausa, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, South African Menopause Society, Taiwanese Menopause Society, and the Thai Menopause Society. The American College of Obstetricians and Gynecologists supports the value of this clinical document as an educational tool, June 2017. The British Menopause Society supports this Position Statement.

Stupanj evidencije

A Dobri medicinski utemeljeni dokazi za učinkovitost i kliničku dobrobit određene procedure, preporuka za upotrebu.

B Umjerene evidencija za učinkovitost, ali i ograničenu kliničku dobrobit određene procedure, preporuka za upotrebu.

C Medicinski utemeljeni dokazi nedostaju ili su insuficijentni da bi podržali upotrebu ili izbjegavanje određenog postupka, preporuka se može dati na temelju drugih razloga.

D Umjerena evidencija za neučinkovitost ili neželjene učinke određene procedure koji podržavaju preporuku za izbjegavanje određene procedure.

E Dobri medicinski utemeljeni dokazi za neučinkovitost ili neželjene učinke određene procedure koji podržavaju preporuku za izbjegavanje određene procedure.

Kvaliteta medicinski utemeljenih dokaza/evidencije

I Medicinski utemeljeni dokazi zasnovani na rezultatima najmanje jedne randomizirane kontrolirane studije

II Medicinski utemeljeni dokazi zasnovani na rezultatima najmanje jedne kliničke kohortne ili "case-control" analitičke studije, po mogućnosti multicentričkog karaktera, na multiplim studijama praćenja ili dramatičnim rezultatima nekontroliranih pokusa.

Medicinski utemeljeni dokazi zasnovani na kliničkom iskustvu, deskriptivnim studijama, prikazima ili mišljenju skupine eksperata.

Temeljna načela

- *HNL je sastavni dio ukupne strategije brige o zdravlju žena u peri i postmenopauzi koja uključuje savjete o promjenama životnih navika tj. pravilnoj prehrani, tjelovježbi, prestanku pušenja i izbjegavanju prekomjernog unosa alkohola.*
- *Odabir HNL-a treba biti individualiziran prema simptomima i cilju prevencije, a na temelju osobne i obiteljske anamneze, rezultata dijagnostičkih pretraga, te željama i očekivanjima žene.*
- *Rizici i dobrobiti primjene HNL-a razlikuju se među ženama u menopauzalnoj tranziciji i starijim ženama. Životna dob početka primjene HNL-a je ključni parametar. Preporuka je da se HNL primjenjuje u dobi između 50.-te i 60.-te godine života, odnosno unutar 10 godina nakon menopauze. U tom slučaju dobrobiti nadmašuju gotovo u cijelosti potencijalne rizike primjene HNL-a.*
- *HNL ostaje najučinkovitija terapija vazomotornih simptoma kao i simptoma urogenitalne atrofije.*
- *Ostale tegobe povezane s menopauzom, kao što su bolovi u zglobovima i mišićima, promjena raspoloženja, poremećaji spavanja i spolna disfunkcija (uključujući smanjeni libido) mogu se poboljšati tijekom uzimanja HNL-a.*

Temeljna načela

- *HNL je zlatni standard u prevenciji frakturna u ranoj menopauzi čak i u žena s visokim rizikom frakturna.*
- *HNL je jedina i dokazano učinkovita u redukciji frakturna u žena s osteopenijom.*
- *Postoje jaki i nedvojbeni stav da je HNL kardioprotективan i da smanjuje ukupni mortalitet ukoliko se njegova primjena započne u vrijeme menopauze (tzv prozor mogućnosti ili "timing" hipoteza), ali i da može biti štetan ukoliko se s primjenom započne deset i više godina nakon menopauze.*
- *Ne preporuča se primjena HNL-a nakon 60.-te godine samo za prevenciju koronarne srčane bolesti.*
- *Primjenom individualiziranog HNL-a (uključujući androgene preparate kada je to indicirano) značajno se poboljšava spolna funkcija i kvaliteta života žene.*
- *Žene koje uđu u spontanu ili jatrogenu menopazu prije 45 godine života, a posebno prije 40 godine života, su pod povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti i osteoporozu, te mogu biti pod povećanim rizikom za afektivne poremećaje i demenciju. HNL može reducirati simptome i očuvati mineralnu gustoću kostiju, te se stoga savjetuje primjena HNL-a barem do prosječne dobi nastupa prirodne menopauze.*

Temeljna načela

- Savjetovanje bi trebalo uključivati prikaz dobrobiti i rizika HNL-a u obliku jasnih podataka primjenom apsolutnih brojeva, umjesto ili kao dodatak, izražavanju istih kao relativnog rizika. Time pomažemo ženi i njenom liječniku u donošenju informirane odluke o HNL-u. Pisane informacije o rizicima i dobrobitima HNL-a mogu biti korisne u odluci žene o primjeni HNL-a.
- HNL ne bi trebalo preporučivati bez jasne indikacije, točnije bez signifikantnih simptoma ili fizikalnih znakova nedostatka estrogena.
- Preporuka je da žene koje uzimaju HNL učine ginekološki pregled barem jednom godišnje, a koji bi uključivao klinički pregled, nadopunu osobne i obiteljske povijesti bolesti, relevantne laboratorijske i vizualne pretrage, razgovor o stilu života, te daljnju strategiju kako prevenirati ili smanjiti rizik kroničnih bolesti. Trenutno nema indikacije za povećanim brojem mamografija ili probira na cervikalne neoplazije. Preporuka je da se učini UZV dojke svakih 6 mjeseci, te jedanput godišnje mamografija.
- Nema razloga za prekid primjene HNL-a nakon određenog vremena. Podaci iz WHI studije i drugih studija podupiru tezu o sigurnom korištenju HNL-a tijekom najmanje 5 godina kod zdravih žena kod kojih je liječenje započeto prije 60. godine života.
- Odluku o tome treba li ili ne nastaviti terapiju, treba odlučiti dogovorom dobro informirane žene i njenog liječnika, a na temelju specifičnih ciljeva i objektivne procjene trenutnih individualnih dobrobiti i rizika.

Temeljna načela

- *Doza HNL-a bi trebala biti određena na razini najniže efektivne doze.*
- *Niže doze HNL-a od onih prethodno korištenih mogu dovoljno smanjiti simptome, te održati kvalitetu života za mnoge žene. Međutim, dugoročni podaci o učinku nižih doza na frakture ili rizik od raka, te kardiovaskularne implikacije još uvijek nedostaju*

DIJAGNOZA MENOPAUZE

- *Trenutno dostupni podaci pokazuju da se STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) +10 kriteriji mogu primijeniti kod većine, ali ne svih žena.*
- *Kriteriji se ne mogu koristiti kod žena sa sindromom policističnih jajnika i prijevremene ovarijske insuficijencije, te kod onih koje su imale ablaciju endometrija, kao i onih kod kojih je učinjena jednostrana ovariekтомija i/ili histerektomija. U tih žena, trebali bi se koristiti dodatni kriteriji kako bi se utvrdili stadiji reproduktivnog starenja.*
- *Zbog dostupnosti novih višeetničkih studija, STRAW +10 dala je potporu validaciji kriterija s obzirom na etnički različite skupine žena, pušačice i pretile žene. (B)*
- *STRAW +10 se primarno bazira na promjenama u načinu krvarenja kao kriteriju stupnjevanja pri čemu je zadnje menstruacijsko krvarenje ogledna točka.*

Stages/Nomenclature of Normal Reproductive Aging in Women .
 Recommendations for stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)
 Utah, SAD, 2001.

The diagram illustrates the progression of reproductive aging stages. It starts with 'Menarche' at stage -5, leading to the 'REPRODUCTIVE' stage (-4, -3b, -3a). From there, it moves to the 'MENOPAUSAL TRANSITION' stage (-2, -1), which is highlighted with a red border. This leads to the 'POSTMENOPAUSE' stage (+1a, +1b, +1c, +2), ending at 'FMP (0)'.

| | Menarche | | | FMP (0) | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------|---------|------------|--------------------------------|--|--|--|------------------------------------|--|----|
| Stage | -5 | -4 | -3b | -3a | -2 | -1 | +1 a | +1b | +1c | +2 |
| Terminology | REPRODUCTIVE | | | MENOPAUSAL TRANSITION | | | | | POSTMENOPAUSE | |
| | Early | Peak | Late | | Early | Late | Early | | Late | |
| Duration | variable | | | | variable | 1-3 years | 2 years (1+1) | 3-6 years | Remaining lifespan | |
| PRINCIPAL CRITERIA | | | | | | | | | | |
| Menstrual Cycle | Variable to regular | Regular | Regular | Subtle changes in Flow/ Length | Variable Length Persistent ≥ 7 day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of ≥ 60 days | | | | |
| SUPPORTIVE CRITERIA | | | | | | | | | | |
| Endocrine FSH AMH Inhibin B | | | Low Low | Variable Low Low | ↑ Variable Low Low | ↑ >25 IU/L** Low Low | ↑ Variable Low Low | Stabilizes Very Low Very Low | | |
| Antral Follicle Count | | | Low | Low | Low | Low | Very Low | Very Low | | |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS | | | | | | | | | | |
| Symptoms | | | | | | Vasomotor symptoms <i>Likely</i> | Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i> | | <i>Increasing symptoms of urogenital atrophy</i> | |

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Indikacije za HNL

Primarne indikacije

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

<50 godina – HNL da – benefiti daleko iznad rizika primjene

50 - 60 godina – benefiti iznad rizika

>60 godina - benefiti HNL-a jednaki rizicima, liječenje individualizirano

>70 godina – rizici veći od potencijalnih benefita

VODEĆI PRINCIPI U NADZORU PROMJENA TIJELA U SREDNJOJ ŽIVOTNOJ DOBI

- *Apsolutni porast tjelesne težine u srednjoj životnoj dobi nije povezan s menopauzom. (B)*
- *Hormonske promjene u menopauzi su povezane s porastom ukupnog masnog tkiva i abdominalne masti, čak i u mršavih žena. (B)*
- *Održavanje zdravog načina prehrane i izbjegavanje kalorijskih pretjerivanja u kombinaciji s tjelovježbom, važne su komponente skrbi o tjelesnoj težini.*
- *Menopauzalno nakupljanje abdominalne masti umanjuje se estrogenском terapijom, uz redukciju ukupnog masnog tkiva, povećanje inzulinske osjetljivosti i smanjenje stope nastanka dijabetesa tipa II. (A)*

NAČIN ŽIVOTA, PREHRANA I VJEŽBANJE

- *Redovita tjelovježba preporučuje se kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik i ukupna smrtnost. (B)*
- *Optimalno trajanje tjelovježbe koje se preporučuje je najmanje 150 minuta vježbanja umjerenog intenziteta na tjedan. Dva dodatna vježbanja tjedno mogu dovesti do dalnjih koristi. (B)*
- *Preporučeni intenzitet aerobnog vježbanja treba razmotriti kod starije populacije.*
- *Gubitak tjelesne mase od samo 5-10% može uspješno poboljšati mnoge abnormalnosti koje su udružene sa sindromom inzulinske rezistencije. (B)*
- *Osnovne komponente zdrave prehrane uključuju: nekoliko porcija voća i povrća na dan, žitarice cjelovitog zrna, riba dva puta tjedno, te niski unos ukupne masti (ali upotreba maslinovog ulja se preporuča). Unos soli bi se trebao ograničiti, a dnevni unos alkohola ne bi trebao prelaziti 30 g za muškarce, odnosno 20 g za žene.*
- *Pušenje treba izbjegavati. (A)*
- *Promjene životnih navika uključuju socijalizaciju i fizičku/mentalnu aktivnost.*

PRIJEVREMENA OVARIJSKA INSUFICIJENCIJA

- *POI se definira kao primarni hipogonadizam kod žena mlađih od 40 godina koje su prethodno imale redovite menstruacijske cikluse*
- *Dijagnoza POI potvrđuje se nalazom razine FSH > 40 IU/L mjereno u dva navrata u razmaku od 4-6 tjedana*
- *Žene s POI i ranom menopauzom imaju slijedeće zdravstvene rizike: perzistentni VMS, gubitak kostiju, VVA, promjene raspoloženja, povišeni rizik za srčane bolesti, demenciju, CVI, Parkinson, očne poremećaje i ukupni mortalitet.*
- *POI se treba učinkovito liječiti kako bi se prevenirao porast rizika kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, kognitivnih poremećaja, demencije i Parkinsonove bolesti. (B)*
- *Obrada POI treba uključivati analizu hormona, probir na autoimune uzroke, kariotipizaciju, testiranje permutacije fragilnog X kromosoma i ultrazvuk zdjelice.*
- *Važno je informirati žene o dijagnozi s empatijom na blag i obazriv način. Žene se mora adekvatno informirati i savjetovati.*

PRIJEVREMENA OVARIJSKA INSUFICIJENCIJA

- *Temeljne odrednice liječenja su hormonska nadomjesna terapija estrogenima, progesteronima i moguće testosteronom, koju treba nastaviti najmanje do prosječne dobi prirodne menopauze. (B)*
- *Ukoliko se primjenjuje androgena terapija potrebno je evaluirati učinak nakon 3-6 mjeseci s ukupnim trajanjem terapije od 24 mjeseca(GPP).*
- *HNL se ne smije smatrati kontraceptivima.*
- *Žene s POI moraju biti informirane o maloj šansi za spontanu trudnoću (GPP).*
- *Žene s POI moraju biti informirane da nema intervencije koja može pouzdano povećati ovarijsku aktivnost i stopu prirodne koncepcije (A).*
- *Ovarijska stimulacija lijekovima poput klonifena citrata i gonadotropina ne treba se rutinski koristiti budući da benefiti nisu dokazani. (B)*
- *IVF uz donaciju oocite/embrija ima visoku stopu uspješnosti (A), ali nije prihvatljiva opcija za sve žene s POI.*

Vazomotorni simptomi

- *VMS mogu biti uzrokovani termoregulacijskom disfunkcijom.*
- *Počinju tijekom perimenopauze i mogu trajati prosječno 7.4 ili više godina.*
- *Utječu na kvalitetu života i povezani su s kardiovaskularnim rizikom, koštanim i zdravljem mozga.*
- *HNL ostaje zlatni standard u liječenju VMS.*
- *Estrogenska terapija se može koristiti za simptomatske žene nakon histerektomije.*
- *ZA simptomatske žene s uterusom koristi se kombinirano HNL (protekcija endometrijske neoplazije) ili s progestagenima ili kao kombinacija CEE i bazedoksifena.*
- *Za suzbijanje simptoma potrebna je najniža učinkovita doza. Doza i potreba za duljom terapijom procjenjuje se periodički.*
- *Mikronizirani progesteron (300mg na večer)) značajno smanjuje VMS u usporedbi s placebom, a time i poboljšava spavanje. Sintetski gestageni također imaju takav učinak, ali nedostaje dugoročnih studija.*
- *HNL poboljšava spavanje u žena s noćnim VMS smanjenjem buđenja tijekom noći.*

VAZOMOTORNI SIMPTOMI: FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

- *U simptomatskih menopauzalnih žena koje su pod povećanim rizikom za primjenu HNL-a, korištenje SSRI može dovesti do značajnog simptomatskog poboljšanja.*
- *Venlafaksin, desvenlafaksin, paroksetin, citalopram i escitalopram učinkoviti su u smanjenju valova vrućine kod postmenopauzalnih žena. (A)*
- *Paroksetin bi trebalo izbjegavati kod žena koje koriste tamoksifen. (A)*
- *Gabapentin je jednako učinkovit kao SSRI/SNRI, ali ima više nuspojava. (B)*

UROGINEKOLOGIJA

- *Simptomi poput vaginalne suhoće, bolnosti, dispareunije, učestalosti dnevnog i noćnog mokrenja i urgencije vrlo su česti kod menopauzalnih žena.*
- *Prevalencija inkontinencije kod žena raste s dobi.*
- *Postoji široka varijacija simptoma i znakova urogenitalnog starenja.*
- *Gubitak lubrikacije i hormonske promjene mogu dovesti do spolne disfunkcije. Liječenje ovih stanja poboljšava kvalitetu života ne samo ženi nego i njenom partneru.*
- *Urogenitalni simptomi dobro odgovaraju na terapiju estrogenima. (A)*
- *Potrebno je dugotrajno liječenje s obzirom da se simptomi mogu ponovno pojaviti ukoliko se obustavi terapija. Sistemski rizici nisu zapaženi pri primjeni lokalnih "niskopotentnih"/niskodozažnih estrogena. (B)*
- *Lokalna estrogenska terapija je učinkovita i sigurna u liječenju VVA i terapija je izbora ukoliko se koristi samo za menopauzalni genitourinarni sindrom.*
- *Za žene s rakom dojke, niskodozažni vaginalni estrogeni se propisuju u konzultaciji s onkologom.*
- *Progesteroni nisu potrebni uz niskodozažne vaginalne estrogene, iako nedostaje studija duljih od godine dana.*
- *Nehormonska terapija za VVA u postmenopauzalnih žena uključuje ospemifen i vaginalni DHEA.*

UROGINEKOLOGIJA

- *Primjena sistemskog HNL ne čini se da prevenira urinarnu inkontinenciju i nema prednost u odnosu na lokalne niskodozažne estrogene u liječenju urogenitalne atrofije, prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, rekurirajućih infekcija donjeg urinarnog trakta i urgentne inkontinencije.* (B)
- *Trenutno je stav da terapija sistemskim estrogenima nema ulogu u liječenju žena s čistom stresnom urinarnom inkontinencijom.* (A)
- *Promjene životnih navika i treniranje mokraćnog mjehura preporuča se kao terapija prve linije u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.*
- *Antimuskarinski lijekovi u kombinaciji s lokalnim estrogenima predstavljaju prvu liniju liječenja simptoma koji ukazuju na prekomjerno aktivan mokraćni mjehur kod postmenopausalnih žena.* (A)
- *U početku će sve žene koje se žale na simptome stresne urinarne inkontinencije imati koristi od vježbi za jačanje mišićja dna zdjelice.*
- *Duloxetin može djelovati sinergistički s konzervativnom terapijom. Ipak, neke žene će na poslijetku ipak završiti na operativnom zahvatu, a retropubične i trans-obturatorne sling operacije su trenutno najpopularnije metode.*

POSTMENOPAUZALNA VULVOVAGINALNA ATROFIJA

- *Pružatelji zdravstvene skrbi trebali bi biti proaktivni kako bi pomogli pacijentima u otkrivanju simptoma povezanih s VVA i kako bi oni potražili adekvatno liječenje u slučaju kad je vaginalna nelagoda klinički značajna. (B)*
- *Liječenje bi trebalo rano započeti, prije nego li nastupe nepovratne atrofične promijene, te se mora nastaviti kako bi se održala dobrobit. (B)*
- *Osnove liječenja kod žena s ustanovljenom VVA su jednako povratak urogenitalne fiziologije kao i olakšanje simptoma; kada je VVA jedini simptom, liječenje lokalnim estrogenima trebalo bi biti prvi izbor. (B)*
- *Izbor modaliteta apliciranja lokalnih estrogena treba temeljiti na preferencijama pacijentice. (D)*
- *Lokalna estrogenska terapija minimizira stupanj sistemske apsorpcije, te iako vaginalni način davanja može povisiti razine estrogena u plazmi tijekom kroničnog davanja, zamjećene razine estrogena nisu iznad normalnih vrijednosti za postmenopauzalne žene od $\leq 20 \text{ pg/ml}$. (B)*
- *Dodatni gestageni nisu indiciratni ako se daje adekvatna niska doza lokalnog estrogena, iako dugoročni podaci (više od 1 godine) nedostaju. (B)*
- *Ako estrogen nije učinkovit ili ga žena ne želi, vaginalni lubrikanti i ovlaživači mogu olakšati simptome suhoće, te se treba savjetovati redovita seksualna aktivnost. (C)*
- *Malo je podataka o upotrebi vaginalnih estrogena kod žena s karcinomima osjetljivim na spolne hormone, tako da se oni kod takvih žena trebaju primjenjivati s oprezom. (D)*
- *Oprezno konzultiranje i diskusija s pacijentom i onkološkim timom potrebno je prije upotrebe lokalnih estrogena kod žena na tamoksifenu i inhibitorima aromataze. (D)*
- *Kod takvih pacijentica moguća opcija mogu biti estriolski i testosteronski preparati ali potrebno je više studija. (C)*
- *Dnevna topička primjena DHEA obećavajuća je za liječenje VVA i simptoma vezanih za seksualnost, zbog svog povoljnog sigurnosnog profila kod žena s kontraindikacijama za primjenu HNL-a.*
- *SERM, ospemifen, indiciran je za sistemsko liječenje umjerene do teške dispareunije povezane s VVA kod žena koje ne podnose ili ne žele uzimati lokalne ili sistemske estrogene.*
- *Nedavno je za liječenje VMSa odobren preparat koji sadrži kombinaciju 0.45 mg CEE i 20 mg bazedoksifena (tkivno selektivan estrogenski kompleks). Ovo je potencijalno korisna opcija za žene koje ne podnose učinke gestagena. Ova kombinacija dovela je do smanjenja gustoće dojke, ali daljnji podaci su potrebni kako bi se potvrdi učinak na incidenciju karcinoma dojke.*

Seksualna funkcija

- *Sistemsко i lokalно HNL povećavaju lubrikaciju, protok krvi i senzacije u vaginalnom tkivu.*
- *Sistemsко HNL ne poboljšava seksualnu funkciju, interes i orgazmički odgovor u žena bez menopauzalnih simptoma.*
- *Ukoliko je razmatra seksualna funkcija u žena s menopauzalnim simptomima, transdermalni HNL ima prednost nad sistemskim zbog manjeg učinka na SHBG i razinu slobodnog testosterona.*
- *Nisko dozažni vaginalni estrogeni poboljšavaju seksualnu funkciju u postmenopauzalnih žena sa simptomatskom VVA.*
- *Nehormonske alternative u liječenju dispareunije su ospemifen i vaginalni DHEA.*

POSTMENOPAUZALNA OSTEOPOROZA

- *Osteoporoza je sistemska bolest koštanog sustava karakterizirana smanjenom jakosti kostiju s rizikom nastanka frakture pri padu u razini tla.*
- *Osteroporoza se definira ukoliko je denzitometrijom dobiven T-score ≤ -2.5 ili prisutnost fragilne frakture.*
- *Desetogodišnja vjerojatnost frakture kod pojedinca može se procjeniti korištenjem modela koji integriraju različite rizične čimbenike za frakturu, kao što je FRAX model. (A)*
- *Pragovi za početak liječenja mogu se temeljiti na desetgodišnjoj vjerojatnosti frakture, ali će ovisiti o zemlji liječenja.*
- *Alternativno, liječenje se može započeti kod svih pacijenata s osteoporotičnom (fragilnom) frakturom ili ako je T-score ≤ -2.5 (osteoporoza), ili ako je T-score < -1.0 a > -2.5 (osteopenija) uz prisutnost dodatnih rizičnih čimbenika. (A)*
- *Prije bilo kakve terapijske odluke treba adekvatno procijeniti prevalenciju frakturnih bolesti i moguće sekundarne uzroke osteoporoze.*
- *Promjena životnih navika trebala bi biti sastavni dio svakog liječenja. (A)*

POSTMENOPAUZALNA OSTEOPOROZA

- Izbor farmakološke terapije treba biti temeljena na ravnoteži između učinkovitosti, rizika i cijene.
- HNL je zlatni standard u prevenciji frakturna u ranoj menopauzi čak i u žena s visokim rizikom frakturna. (A)
- HNL je jedina i dokazano učinkovita u redukciji frakturna u žena s osteopenijom.
- Protektivni učinak HNL-a na koštanu gustoću smanjuje se nakon prekida terapije, iako ne u potpunosti. Stoga, nastavak HNL-a samo zbog prevencije frakturna ovisi o procjeni rizika frakturna i drugih dugoročnih benefita i rizika.
- Ukoliko druge mogućnosti liječenja osteoporoze nisu moguće ili uzrokuju nuspojave, dolazi u obzir dugotrajno uzimanje HNL-a u žena s visokim rizikom osteoporotičnih frakturna.
- Dokazan je protektivni učinak HNL-a sa standardnim oralnim dozama konjugiranih estrogena i medroksiprogesteron acetata, ali i niskodozažnih oralnih (konjugirani estrogeni i 17β estradiol) i transdermalnih preparata (17β estradiol).
- Tibolon prevenira vertebralne i nevertebralne frakture.
- U žena s uterusom, stimulatorni učinak estrogena na endometrij može se oponirati bazedoksifenom (SERM). Takva kombinacija (SERM + estrogeni, tkivni selektivni estrogeni kompleks) prevenira gubitak kostiju povezan s menopauzom.

KOŽA, HRSKAVICA, VEZIVNO TKIVO

- *Estrogeni imaju učinak na vezivno tkivo u cijelom tijelu.* (A)
- *Zamjetna dominacija poliartikularnog osteoartritisa kod žena, te, pogotovo, zamjetan porast osteoartritisa kod žena nakon menopauze ukazuje na to da ženski spolni hormoni imaju važnu ulogu u homeostazi hrskavice.* (B)
- *Degradacija hrskavice, te potreba kirurške zamjene zglobova smanjeni su kod korisnika HNL-a.* (A)
- *Menopauza je povezana s brojnim promjenama u zdravlju kože koje se mogu smanjiti upotrebom HNL ili topičke estrogenске terapije.* (A)
- *Nije dokazana pozitivna uloga HNL-a na promjene u gustoći kose i gubitkom kose povezan s menopauzom .*

Kosa, oči, sluh i njuh...

- *Nije dokazana pozitivna uloga HNL-a na promjene u gustoći kose i gubitak kose povezan s menopauzom .*
- *HNL može povećati rizik suhoće očiju, ali i smanjiti rizik katarakte i primarnog glaukoma.*
- *HNL može imati važnu ulogu u gubitku sluha i olfaktornim promjenama.*

KARDIOVASKULARNE BOLESTI

- Kod žena mlađih od 60 godina, koje su nedavno ušle u menopauzu i koje nemaju znakove kardiovaskularne bolesti, primjena samo estrogenske terapije može smanjiti učestalost koronarne srčane bolesti i opći mortalitet. (A)
- HNL ima potencijal poboljšanja kardiovaskularnog rizičnog profila kroz pozitivni učinak na vaskularnu funkciju, razinu lipida i metabolizam glukoze.
- Podaci o kontinuiranoj dnevnoj oralnoj kombiniranoj estrogensko progesteronskoj terapiji manje su jasni, ali drugi režimi davanja kombinirane terapije čine se kardioprotektivnima, kao što je prikazano u danskoj i finskoj studiji (*Early vs Late Intervention Trial With Estradiol Surrogate Markers, Danish Osteoporosis Prevention Study*). (A)
- Obzirom da su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti kod žena, za žene koje započinju s HNL, a mlađe su od 60 godina i/ili su manje od 10 godina u menopauzi, najnovije Cochranove analize, druge metaanalize, kao i 13-godišnji rezultati WHI studie, ukazuju na konzistentno smanjenje sveukupnog mortaliteta. (A)
- Ne preporuča se započinjati HNL nakon 60.te godine života samo radi prevencije koronarne srčane bolesti. (A)
- Postoji potencijalni rizik za porast rizika koronarne srčane bolesti u žena koje počinju koristiti HNL više od 10 godina nakon menopauze .

MOŽDANI UDAR

- *Rizik za ishemični moždani udar povezan je s dobi, ali je rijedak prije 60.te godine života.*
- *Incidencija ishemičkog, ali ne i hemoragičnog moždanog udara može biti povećana ukoliko je HNL započet kod žena starijih od 60 godina.*
- *Prema podacima dobivenih nakon 13-godišnjeg praćenja iz WHI studije i Cochraneovih analiza, započinjanje HNL-a kod žena mlađih od 60 godina i/ili onih koje su manje od 10 godina u menopauzi nema utjecaja na rizik moždanog udara .*
- *Rizik ishemičnog moždanog udara uz HNL može biti povezan samo sa oralnom terapijom, pri čemu bi manje doze imale manji rizik, te bez značajnijeg rizika pri primjeni transdermalne terapije, što ukazuje na primarno trombotični mehanizam nastanka.*

VENSKI TROMBOEMBOLIZAM

- *Detaljna procjena osobne i obiteljske anamneze glede VTE nužna je prije propisivanja hormonske terapije.*
- *Oralni estrogeni kontraindicirani su u žena s osobnom anamnezom VTE. (A)*
- *Transdermalna estrogenska terapija bi trebala biti terapija prvog izbora kod pretilih žena s vazomotornim simptomima. (B)*
- *Rizik za vensku trombozu povećava se s godinama i uz prisutnost drugih čimbenika rizika, uključujući nasljednu ili stečenu trombofiliju.*
- *Rizik za venski tromboembolijski incident povećava se s oralnim HNL, ali absolutni rizik je rijedak prije dobi od 60 godina.*

VENSKI TROMBOEMBOLIZAM

- *Opservacijske studije ukazuju na niži rizik za VTE uz niskodoziranu transdermalnu terapiju kombiniranu s progesteronom.*
- *Neki gestageni, npr. medroksiprogesteron acetat, derivati nonpregnana i kontinuirani kombinirani režim mogu biti povezani s većim rizikom za VTE kod žena na oralnom HNL. (C)*
- *Incidencija VTE je niža među Azijatkinjama. (C)*
- *Probir populacije na trombofiliju prije započinjanja HNL nije indicirano. (C)*
- *Selektivni probir može biti indiciran u slučajevima opterećene osobne ili obiteljske povijesti bolesti. (D)*

SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

Kognitivne funkcije

- *HNL ne bi trebalo koristiti za poboljšanje kognitivne funkcije. (A)*
- *Zdrave žene koje razmišljaju o HNL-u zbog odobrene indikacije ne bi trebale biti opterećene time da HNL može imati loš utjecaj na kognitivne funkcije. (A)*
- *Estogenska terapija može imati kratkoročni pozitivan učinak na kogniciju kod žena s kirurški izazvanom menopauzom ako se s terapijom započne u vrijeme ooforektomije. (B)*
- *Fitoestrogeni (sojin isoflavon) koje koriste zdrave postmenopausalne žene u dozama usporedivim s onima koje se konzumiraju u tradicionalnoj azijskoj prehrani nemaju učinak na kognitivnu funkciju. (A)*

SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

Alzheimerova bolest i demencija

- *Kod žena s Alzheimerovom bolesti, HNL započeto nakon nastajanja simptoma demencije ne pridonosi poboljšanju kognitivne funkcije niti usporava progresiju bolesti. (A)*
- *HNL započeto i korišteno nakon 65.-te godine povećava rizik za demenciju. (A)*
- *Primjena HNL-a započeta unutar 10 godina od menopauze povezana je sa smanjenjem rizika za Alzheimerovu bolest i demenciju. (B)*

SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

Simptomi depresije i drugi neurološki poremećaji

- Nekonzistentni su rezultati istraživanja o tome da li HNL poboljšava ili ne simptome depresije kod mlađih postmenopauzalnih žena koje ne boluju od depresije. (A)
- Kratkotrajna estrogenska terapija može poboljšati afektivne simptome i povećati šansu za remisiju u slučajevima depresije i depresivnih poremećaja koji se javljaju tijekom menopauzalne tranzicije. (B)
- HNL može povećati učestalost napadaja kod žena koje boluju od epilepsije. (B)
- HNL nije povezano s rizikom za Parkinsonovu bolest. (B)
- Učinci HNL na simptome migrenskih glavobolja, multiple skleroze i Parkinsonove bolesti najvećim dijelom nisu poznati. (B)

Dijabetes i metabolički sindrom

- Iako spontana menopauza nije povezana s povećanim rizikom dijabetesa, poznato je da raste učestalost inzulinske rezistencije s dobi.
- Neke studije sugeriraju da POI ili premenopauzalna ooforektomija povećava rizik dijabetesa tipa 2.
- HNL značajno smanjuje rizik dijabetesa.
- U opservacijskim studijama dokazano je da liječenje HNL-om (oralno ili transdermalno) ima neutralni ili dobrobitni učinak na razinu glukoze u žena s preegzistentnim dijabetesom tipa 2.
- HNL se ne preporučuje za prevenciju dijabetesa.
- U žena s prethodno diagnosticiranim dijabetesom primjena HNL-a mora biti individualizirana uzimajući u obzir dob, metaboličke i kardiovaskularne rizične faktore.
- ER α štiti od nakupljanja masti, dok ER β potiče nakupljanje masti
- Postoje dokazi iz bazičnih i pretkliničkih istraživanja da prekid estrogenskih signala bilo zbog genetske manipulacije ili kirurške ooforektomije može ubrzati akumulaciju posebice abdominalne masti, uz porast inzulinske rezistencije i dislipidemije.

KARCINOM DOJKE

- *Rizik za karcinom dojke kod žena starijih od 50 godina, a koji je povezan s HNL kompleksan je i kontroverzan problem.*
- *U korisnica HNL-a rizik raka dojke ovisi o tipu, dozi, trajanju i načinu primjene, prethodnoj izloženosti i individualnim karakteristikama.*
- *Povišen rizik za karcinom dojke primarno je povezan s dodatkom sintetskih gestagena estrogenskoj terapiji (CEE + MPA kontinuirana kombinirana terapija) i s duljinom primjene. (B)*
- *Rizik može biti manji uz mikronizirani progesteron ili didrogesteron nego uz sintetske gestagene. (C)*
- *Rizik za karcinom dojke pripisivan HNL-u je malen, a rizik se progresivno smanjuje nakon prestanka liječenja. (B)*
- *Nedostaju podaci o sigurnosti primjene HNL-a (estrogenska terapija ili estrogensko-gestagenska) kod liječenih od karcinoma dojke.*
- *Različiti načini primjene HNL-a mogu biti povezani s porastom gustoće dojki što može otežati interpretaciju mamografije.*
- *U kratkotrajnim studijama (do 2 godine) napetost i gustoća dojki, te rak dojke nisu bili učestaliji u korisnica konjugiranih estrogena s bazedoksifenom.*
- *Limitirane opservacijske studije su pokazale da HNL ne povećava dodatno rizik raka dojke u žena s obiteljskom anamnezom raka dojke ili u žena u kojih je učinjena ooforektomija zbog BRCA 1 ili 2 mutacija.*
- *Sistemsko HNL se ne preporuča u žena koje su preboljele rak dojke. Ipak, u suradnji s onkologom treba razmotriti i taj oblik liječenja u posebnim slučajevima gdje nehormonska terapija nije pokazala rezultate.*

KARCINOM DOJKE

- *Rizik za karcinom dojke treba biti procijenjen prije propisivanja HNL-a. (D)*
- *Moguće povećani rizik za karcinom dojke uz primjenu HNL-a može se djelomično smanjiti selekcijom žena s manjim osnovnim individualnim rizikom, uključujući nižu gustoću dojki, te edukacijom žena o preventivnim mjerama promjene životnih navika (redukcija tjelesne težine, smanjenje unosa alkohola i povećanje fizičke aktivnosti). (D)*
- *Kod žena s povećanom gustoćom dojki a koje koriste HNL preporuča se raditi godišnje mamografije. (D)*

KARCINOM JAJNIKA

- *Temeljeno na do sada dostupnim dokazima, povezanost HNL-a i karcinoma jajnika i dalje ostaje nejasna i nedokazana.*
- *Postoji vjerojatnost da su simptomi još nedijagnosticiranog karcinoma jajnika (npr. dispareunija, urinarni simptomi) pripisivani menopauzi što je rezultiralo korištenjem HNL-a.*
- *Stoga karcinom jajnika može dovesti do tekuće ili nedavne kratkoročne primjene HNL-a, a ne obratno.*
- *Nedostatak eksperimentalnih dokaza koji bi ukazivali na to da HNL uzrokuje ovarijsku karcinogenezu.*
- *Opservacijske studije su pokazale da nema povećanog rizika raka jajnika u korisnica HNL-a s obiteljskom anamnezom ili nositeljica BRCA mutacija.*
- *U jedinoj randomiziranoj studiji, WHI, dokazano je da CEE+ MPA nemaju značajn učinak na incidenciju raka jajnika nakon 5.6 godina terapije i 13 godišnjeg praćenja.*
- *Valjanost dokaza o povezanosti HNL-a i rizika za rak jajnika u meta analizi 52 studije dovedena je u pitanje zbog brojnih nedostataka. Daljnji kvalitetni podaci potrebni su kako bi se omogućilo davanje definitivnih stavova oko rizika za karcinom jajnika u korisnica HNL-a.*

KARCINOM PLUĆA

- Nijedno od dva klinička WHI istraživanja (samo estrogeni ili E+P) nije dokazalo značajni porast incidencije karcinoma pluća među korisnicama hormona u odnosu prema placebou (A)
- U WHI E+P kliničkom istraživanju, rizik od smrti zbog karcinoma pluća bio je viši. Ipak, nije bilo učinka na mortalitet kod žena dobi 50-59 godina. (A)
- Kombiniranje podataka iz WHI kliničkih i opservacijskih studija omogućilo je identifikaciju dviju podskupina kod kojih se korištenje HNL-a pokazalo protektivnim: za sve tipove karcinoma pluća – prethodna primjena E + P manje od 5 godina; za karcinom pluća koje ne uključuju one malih stanica – prethodno korištenje bilo kojeg HNL tijekom 5-10 godina. (B)
- U ovom kontekstu pušenje je također bitan rizični čimbenik: u kombiniranoj analizi WHI kliničkih i opservacijskih studija, sadašnji pušači imali su povišen rizik pri korištenju E + P 10 ili više godina. (B)

KOLOREKTALNI KARCINOM

- Većina opservacijskih studija ukazala je na smanjeni rizik za kolorektalni karcinom kod korisnica oralnog HNL-a. (B)
- 3 metaanalize izvjestile su o sniženom riziku za kolorektalni karcinom uz korištenje HNL-a s time da pozitivan učinak ostaje tijekom 4 godine nakon prestanka terapije. (A)
- Rezultati WHI randomiziranog istraživanja samostalne estrogenske terapije pokazalo je da nema učinka samostalne estrogenske terapije na smanjenje rizika za kolorektalni karcinom. (A)
- U WHI RCT E+P terapije, rizik za kolorektalni karcinom bio je smanjen (RR 0.56, 95% CI 0.38-0.81). Ovaj učinak dominantno je vrijedio za lokalno ograničenu bolest, a ako se rasap već pojavio, zabilježeno je više zahvaćenih limfnih čvorova, te uznapredovaliji stadij bolesti pri dijagnozi kod korisnika HNL-a. (A)
- Danas postoje ograničeni podaci o učinku ne-oralnog načina primjene HNL-a na rizik za kolorektalni karcinom.
- “The Long-term Intervention on Fractures with Tibolone” (LIFT) studija pokazala je da je tibolon udružen sa smanjenim rizikom za karcinom kolona kod žena u dobi 60-79 godina. (A)
- HNL se ne bi trebalo koristiti samo za prevenciju kolorektalnog karcinoma. (D)

OSTALI KARCINOMI

- *U WHI randomiziranom, kontroliranom istraživanju, te u HERS studiji, nije nađen povišen rizik za cervikalni karcinom uz HNL. (A)*
- *Dugoročne kohortne studije nisu pokazale povišen rizik za cervikalni karcinom uz HNL. (B)*
- *Temeljeno na do sada dostupnim dokazima, povezanost HNLa i karcinoma jajnika i dalje ostaje nejasna.*
- *Nijedno od dva klinička WHI istraživanja (samo estrogen ili E+P) nije dokazalo značajni porast incidencije karcinoma pluća među korisnicama hormona u odnosu prema placebou (A)*
- *U WHI E+P kliničkom istraživanju, rizik od smrti zbog karcinoma pluća bio je viši. Ipak, nije bilo učinka na mortalitet kod žena dobi 50-59 godina. (A)*
- *Kombiniranje podataka iz WHI kliničkih i opservacijskih studija omogućilo je identifikaciju dviju podskupina kod kojih se korištenje HNLa pokazalo protektivnim: za sve tipove karcinoma pluća – prethodna primijena E + P manje od 5 godina; za karcinom pluća koje ne uključuju one malih stanica – prethodno korištenje bilo kojeg HNL tijekom 5-10 godina. (B)*

OSTALI KARCINOMI

- *U ovom kontekstu pušenje je također bitan rizični čimbenik: u kombiniranoj analizi WHI kliničkih i opservacijskih studija, sadašnji pušači imali su povišen rizik pri korištenju E + P 10 ili više godina. (B)*
- *Ne postoji jasna povezanost HNL-a i hepatocelularnog carcinoma (HCC). (C)*
- *Bilateralna ooforektomija mogla bi biti povezana s povećanim rizikom za HCC. (C)*
- *Postoji svega nekoliko dobrih studija koje su istraživale povezanost karcinoma gornjeg dijela probavnog trakta, menopauzu i korištenje HNL-a.*
- *Korištenje HNL moglo bi biti povezano sa smanjenim rizikom za karcinom želuca. (C)*

HNL u oboljelih od raka dojke

- Nakon raka dojke, menopausalni simptomi se ne bi smjeli liječiti HNL-om ili tibolonom.
- Preporuka su promjene životnih navika (prestanak pušenja, gubitak tjelesne težine, izbjegavanje prekomjernog unosa alkohola, održavanje adekvatne razine vitamina D i kalcija, zdrava prehrana i redovita tjelovježba.
- “Mind-brain-behavior” ili nehormonska farmakoterapija može dati benefit ženama s umjerenim i teškim simptomima.
- SSRI i gabapentinoidni lijekovi mogu biti učinkoviti u liječenju vazomotornih simptoma i poboljšanju kvalitete života.
- U žena koje su preboljele rak dojke sa simptomima vulvovaginalne atrofije lokalni niskodozažni estrogeni , s minimalnom sistemskom apsorpcijom, mogu se koristiti nakon neuspjeha nehormonske terapije , a u konzultaciji s onkologom.
- Vaginalni laser koristan za VVA, ali nedostaje kvalitetnih kontroliranih studija .
- Za dispareuniju, intravaginalni DHEA i oralni ospemifen su odobreni, ali njihova sigurnost nakon raka dojke nije utvrđena.

UKUPNA I SPOLNA KVALITETA ŽIVOTA U MENOPAUZI

- *Pri analizi problema kvalitete života i seksualnog života treba uzeti u obzir dob, tip menopauze i vrijeme prošlo od nastupa menopauze, vazomotorne simptome i raspoloženje, opće zdravlje, uključujući uzimanje lijekova zbog kroničnih bolesti, kao i intrapersonalne i interpersonalne faktore. (A)*
- *Ne vjerujte da spolni odnosi nisu važni starijim ženama i uvijek probajte "probiti led" u kliničkoj praksi s jednostavnim otvorenim pitanjima kako bi potaknuli razgovor o seksualnom zdravlju. (B)*
- *Dijagnosticirajte i rutinski liječite simptome i znakove GSM/VVA kako bi izbjegli začarani krug između spolne nelagode zbog boli i drugih FSD. (B)*
- *Kako bi stvorili najbolji plan liječenja uvijek uzmite u obzir biopsihosocijalni model kada su seksualni simptomi u menopauzi klinički značajni. (C)*

ANDROGENA TERAPIJA ZA PERIMENOPAUZALNE I POSTMENOPAUZALNE ŽENE

- *Razine androgena smanjuju se s dobi u žena neovisno o prirodnoj menopauzi. (A)*
- *Postoje snažni dokazi da androgeni utječu na žensku spolnu funkciju, te da testosteronska terapija može biti korisna kod žena koje su doživjele gubitak spolne želje i/ili uzbudjenja. (A)*
- *Prije nego li počnemo razmatrati testosteronsku terapiju, kod žena se treba procijeniti postojanje drugih izlječivih uzroka njihove spolne disfunkcije, te ih pravilno zbrinuti. (A)*
- *Testosteronsko liječenje treba razmatrati kao kliničko istraživanje, koje ne treba nastavljati ako žena ne osjeća značajnije poboljšanje nakon 6 mjeseci. (A)*

KOMPLEMENTARNO I BIOIDENTIČNO LIJEČENJE

- Ženama treba objasniti da komplementarne terapije imaju ograničene dokaze o učinkovitosti i sigurnosti, te da nisu regulirane od strane medicinskih regulatornih agencija. (B)
- Mirno disanje, kognitivna bihevioralna terapija, treniranje uma, akupunktura, hipnoza i blokada stelatnog ganglija mogu biti korisne tehnike u liječenju vazomotornih simptoma. (A)
- Propisivanje miješane BHT ne preporučuje se zbog nedostatne kontrole kvalitete i regulatornog nadzora s kojim su ovi preparati povezani, te zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti i sigurnosti. (B)
- Ne preporučuje se korištenje razine hormona u serumu ili slini pri odlučivanju o HNL budući da su te razine od manjeg značenja pri odabiru inicijalne doze lijekova ili u monitoriranju učinkovitosti. (B)
- Žene koje traže miješanu BHT treba potaknuti da razmotre korištenje reguliranih proizvoda koji sadrže hormone koji su strukturno identični onima koji se proizvode u tijelu. Oni su dostupni u širokom rasponu doza i načina primjene. (B)

ZAKLJUČCI I TOČKE DJELOVANJA

- Dobrobiti i rizici HNL-a jako variraju ovisno o individualnim karakteristikama.
- Istraživanja tijekom zadnjeg desetljeća pokazala su da se rizik može minimizirati, a da se dobrobiti mogu uvećati ako se odabere optimalan režim primjene u optimalno vrijeme.
- Sigurnost primjene HNL-a uvelike ovisi o dobi i o vremenu proteklom od menopauze.
- Zdrave žene mlađe od 60 godina ne bi trebale biti zabrinute zbog sigurnosnog profila HNL-a.
- Novi podaci i reanalyze starijih studija prema dobi žena pokazali su da su, za većinu žena, potencijalne dobrobiti HNL-a, ako se ono daje uz jasnu indikaciju, brojne, a rizici malobrojni ukoliko se liječenje započne unutar deset godina od menopauze.
- Studije snažno ukazuju na to da je gestagenska komponenta HNL-a značajnija za povećanje rizika za karcinom dojke, u odnosu na estogensku.
- Moderni gestageni, prirodni progesteron i SERMovi optimiziraju metaboličke učinke i učinak na dojku.
- Nedavna randomizirana istraživanja kao što su Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS), te studije za dugoročne morbiditete kao što su Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) i Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) sada potvrđuju postojanje "prozora mogućnosti" u ranoj menopauzi kada se mogu izbjegići kardiovaskularni rizici, te ostvariti benefiti.
- Sve je više podataka koji ukazuju na dobrobiti HNL-a u primarnoj prevenciji osteoporotskih prijeloma i koronarne bolesti, te u redukciji sveukupnog mortaliteta za žene koje započnu HNL oko vremena menopauze

KLJUČNE TOČKE DJELOVANJA

- *Ministarstvo zdravstva/Regulatori: Potaknuti promjenu stava prema menopauzi i HNL-u.*
- *Propisivači: Proširiti edukaciju i trening za zdravstvene profesionalce kako bi se optimiziralo zbrinjavanje menopauze.*
- *Mediji: Pozitivno se uključiti naglašavajući povoljne podatke i stavljajući rizik u perspektivu.*
- *Farmaceutska industrija: Preokrenuti negativnu reklamu i potaknuti istraživanje i razvoj novih režima primjene HNL-a.*
- *Žene u menopauzi: poboljšati pristup informacijama kako bi informirani odabir bio moguć i kako bi se povećalo proaktivno djelovanje za održavanjem menopauzalnog zdravlja.*
- *HNL: razjasniti razlike u profilima djelovanje/rizik kako bi se povećale dobrobiti, a smanjili neželjeni učinci.*