ALTERNATIVE HORMONSKOMU LIJEČENJU U POSTMENOPAUZI

HT ALTERNATIVES IN POSTMENOPAUSE

IVAN FISTONIĆ, TOMISLAV ČANIĆ, ŽELJKO DUIĆ, MARINA FISTONIĆ, SREĆKO CIGLAR*

Deskriptori: Postmenopauza; Hormonsko nadomjesno liječenje – neželjeni učinci; Komplementarno liječenje

Sažetak. Usprkos činjenici da se kombinacija hormonskog liječenja provođenog u studiji Women's Health Initiative (WHI) ne rabi globalno, a ciljna populacija je, zbog dobi, u povišenom riziku *per se,* objavljeni rezultati zabrinuli su ne samo korisnice hormonskog liječenja (HL) u postmenopauzi već i one koji terapiju propisuju. Povišeni rizik od raka, moždanog udara i koronarne bolesti, koji se povezuje s dugotrajnom primjenom HL, naglo je umanjio broj korisnica estrogenske ili kombinirane estrogensko-progestagenske terapije. Stoga su i vodeće svjetske udruge za menopauzu preporučile individualni pristup u liječenju te uporabu nižih doza. Rezultati nedavno objavljenih istraživanja o utjecaju hormonskog liječenja u postmenopauzi na zdravlje potakli su interes za nehormonske mogućnosti u liječenju i prevenciji klimakterijskih smetnji i bolesti. Ovaj pregledni članak ne navodi samo mandatorno alternativne preskripcijske i nepreskripcijske terapijske mogućnosti, već ih i evaluira temeljem efekata dokazanih rezultatima objavljenih randomiziranih kontrolnih studija.

Descriptors: Postmenopause; Hormone replacement therapy – adverse effects; Complementary therapies

Summary. Despite the fact that hormonal combination used in huge Wpmen's Health Initiative (WHI) is not common all over the world, and treated population is, because of age, in risk *per se,* study results have consternated not only lay users, but prescribers too. Namely, increased cancer, stroke and coronary heart disease risk associated with long term use of postmenopausal hormone therapy (HT) have rapidly declined the number of women treated with HT (either estrogen alone or estrogen plus progestogen). Considering recent position statements from leading organizations dealing with menopause, individualization of therapy and lower dosage HT becomes the state of the art. Not only WHI, but also results of other studies published during past few years, have induced curiosity for non-estrogen containing treatments in climacteric medicine. This review shows not only mandatory list of possibilities, but also emphasises which of the alternative and complementary treatments are evidence based regarding published randomized controlled trials.

Liječ Vjesn 2006;128:99–104

Posljedice objave rezultata studije Inicijativa za žensko zdravlje (*Women's Health Initiative*,WHI)[1] neprijeporne su i važne. Informacija o prevazi rizika koji nadmašuju dobrobit uporabom istraživane hormonske kombinacije (0,625 mg konjugiranoga konjskog estrogena; *conjugated equine estrogen,* CEE i 2,5 mg medroksiprogesteron acetata, MPA) glasno je odjeknula u krugu korisnica. Neke su odjednom prekinule hormonsko liječenje (*hormone therapy,* HT), a druge su to učinile nakon sumnje i nevjerice onih koji su terapiju propisivali. Sjevernoamerički podaci pokazuju značajno manji broj korisnica HT nakon objave WHI studije.[2] Nakon sustavnog prirasta tijekom godina, hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) doseglo je svoj povijesni vrhunac u SAD-u 2001. godine s 91 milijun propisanih ciklusa. Taj se broj, međutim, 2003. godine smanjio na 57 milijuna.[3] Pet mjeseci nakon prvog WHI izvješća broj korisnica estrogensko-progestagenskih kombinacija (EPT) smanjio se za 46%. To je zaključak istraživanja[4] koje je procijenilo razliku u prevalenciji korisnica EPT (N=169.586) do lipnja 2002. g. (14,6%) i stanja u prosincu iste godine (7,9%). Istodobno je uporaba estrogenskih pripravaka (ET) pala za 28% (od 12,6% na 9,1%). Znakovit je i pad broja korisnica viših doza CEE (0,625 mg) za 43,7%. Suprotno, broj korisnica nižih doza povećao se za 5,8%, što je vjerojatna posljedica preporuka krovnih svjetskih udruga za menopauzu (*International Menopause Society*, IMS; *European Menopause and Andropause Society*, EMAS; *North American Menopause Society*, NAMS) te američke Uprave za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration,* FDA).

Simptomatologija i promjene koje žena osjeća u perimenopauzi i postmenopauzi sigurno mijenjaju svakodnevicu te mogu značajno utjecati na njezinu percepciju kakvoće življenja. Uz psihosocijalne činitelje koji moderiraju taj osjećaj, nedostatak estrogena je odgovoran bar za dio smetnji koje žena navodi. Estrogen uspješno reducira vazomotornu i urogenitalnu problematiku, prevenira osteoporozu, a možda i koronarnu bolest.[5] Neovisno o navedenim dobrobitima, hormonsku terapiju ne prihvaća velik broj onih u kojih sumnja u neizvjestan ishod umanjuje težnju za prevladavanjem novonastale situacije. Zabrinutost korisnica hormonskoga nadomjesnog liječenja često je vezana uz bojazan od pojave raka dojke,[6,7] koji se zapravo u dvije trećine bolesnica (u

* **Ginekološka ordinacija, Zagreb** (dr. sc. Ivan Fistonić, dr. med.); **Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Merkur, Zagreb** (dr. sc. Tomislav Čanić, dr. med.; dr. sc. Željko Duić, dr. med.; prof. dr. sc. Srećko Ciglar, dr. med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Marina Fistonić, cand. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivan Fistonić, Preradovićeva 10, Zagreb. e-mail: ivan.fistonic@zg.htnet.hr

Primljeno 7. ožujka 2005., prihvaćeno 24. studenoga 2005.

zapadnom svijetu) javlja u postmenopauzalnom periodu. Uobičajena je pojava da nakon dijagnoze maligne bolesti dojke većina žena prekida hormonsku terapiju. Usprkos mogućoj izraženoj simptomatologiji, posljedici manjka estrogena, rijetka će se žena, koja je preboljela rak dojke, odlučiti na hormonsku supstituciju. Sumnja u moguću stimulaciju okultnih žarišta ili mikrometastaza te pojave tumora u drugoj dojci dovoljan su razlog nesklonosti prema hormonskom liječenju. Latentna kancerofobija u populaciji korisnica HT dodatno je stimulirana senzacionalističkim načinom na koji su mediji popratili rezultate nedavno završenih istraživanja (WHI, Million Women Study[58]). Stoga diskusija s potencijalnom korisnicom hormonske terapije, u perimenopauzi ili postmenopauzi, mora uključiti komentar saznanja koja sadržavaju informaciju temeljenu na dokazima izvedenim iz nasumičnih kliničkih istraživanja kontroliranih placebom s jedne te mogućnosti alternative s druge strane. U novonastalim okolnostima razjašnjenje perspektive i izbor prave strategije velik su izazov za svakoga tko se pokušava ozbiljno baviti menopauzalnom medicinom.[8]

Iako je estrogen najučinkovitiji u tretmanu menopauzalne simptomatologije,[9] činjenice su neumoljive: strah induciran »komentarom« medija rezultirao je padom potrošnje pripravaka koji se rabe pod sintagmom »hormonsko nadomjesno liječenje«. Stvoren je prostor za lansiranje neestrogenskih metoda tretmana postmenopauzalnih smetnji i prevenciju kroničnih poremećaja karakterističnih za klimakterij. Izbor strategije može biti trosmjeran: (1) alternativna i komplementarna terapija, (2) farmakološke intervencije te (3) modifikacija načina života.

Valovi vrućine

Vječni broj 1 na top-listi menopauzalnih simptoma i dalje je val vrućine. On je također prvi razlog zbog kojeg će perimenopauzalna žena tražiti medicinsku pomoć ili sama istraživati na slobodnom tržištu alternativnih pripravaka i metoda. Zato je rasprava o ne-estrogenskim mogućnostima u liječenju vazomotornih smetnji i efektu placeba, najatraktivnija.

Ozbiljan pristup liječenju vazomotornih tegoba uključuje iscrpnu informaciju o frekvenciji i izraženosti valova vrućine te njihov utjecaj na osobnu percepciju kvalitete življenja. S obzirom na to da su stavovi žena različiti, liječenju su sklone samo one kojima simptomatologija značajno umanjuje osjećaj dobrobiti. Naime, neke žele samo ublažavanje, a druge potpuni nestanak smetnji.

Izraženost i pojavnost valova vrućine varira u populacijama raznih dijelova svijeta sugerirajući kulturalnu posebnost te socioekonomske i nasljedne različnosti. Činjenica je da samo 10–20% Azijki, u usporedbi sa 70–80% žena Zapada, pati od valova vrućine, a incidencija nekih malignoma reproduktivnog sustava niža je u Azijki.[10] Hipoteza koja objašnjava navedenu razliku proizlazi iz pretpostavke da izoflavoni, tradicionalni sastojak dalekoistočne prehrane, selektivno stimuliraju estrogenske receptore te, dugotrajnom primjenom, značajno utječu na efekte hormonskih promjena u perimenopauzi.[11] Nepotrebno je iznova elaborirati potenciju estrogena[9] kao suvremenoga terapijskog standarda u liječenju menopauzalne simptomatologije (valovi vrućine, noćna znojenja, suhoća rodnice), ali je potrebno, u svjetlu novonastalih odnosa, obrazložiti i procijeniti efekte alternativnih mogućnosti. To je osobito vrijedno kad je simptomatologija osrednja ili blaga.[12,13]

Nepreskripcijske mogućnosti

Nepreskripcijski pripravci široko su dostupni. Kategorizirani su kao »dodaci prehrani« te ne podliježu procesu registracije koji prolaze lijekovi. Drugim riječima, dokaz efikasnosti i sigurnosti nije potreban prije puštanja u prodaju.

Izoflavoni (*genistein, daidzein, glicitin*), kumestan i lignani, zapravo su polifenoli s hormonskim i nehormonskim značajkama. Poznatiji su kao fitoestrogeni, iako ih zbog njihovih karakteristika za vezanje na estrogenske receptore neki radije nazivaju »fito-SERM«-ovima (SERM's, *selective estrogen receptor modulators*; engl. selektivni modulatori estrogenskih receptora). Naime, izoflavoni se bolje vežu za estrogenski receptor β nego estrogenski receptor α,[14] ali je afinitet vezanja samo 35% od onoga koji pokazuje estradiol.[15] Izoflavoni uz estrogenske pokazuju i antiestrogenske karakteristike. Dva najčešća izvora izoflavona, koji se komercijalno distribuiraju, jesu soja i crvena djetelina. Nažalost, studije koje istražuju utjecaj izoflavona na vazomotorne tegobe nisu ujednačene. One se razlikuju po obliku pripravka (npr. sojino brašno, napitak, ekstrakt), izvoru (soja, crvena djetelina), dozi (34–134 mg na dan), dužini studije, broju uključenih ispitanica itd. Stoga je teško postaviti kriterije za dobru metaanalitiku. Primjerice, noviji pregled[16] analizira 25 studija koje istražuju utjecaj fitoestrogena na vazomotorne simptome. Uključene su samo randomizirane kontrolirane studije (RCT), a ukupni broj sudionica bio je 2.348. Nakon primjene dodatnih kriterija isključivosti 11 studija bilo je negativno, a samo su tri pokazale veći utjecaj na redukciju simptomatologije nego placebo. Crvena djetelina (*Trifolium pratense*) također sadržava visoke doze daidzeina i genisteina. Do sada je objavljeno pet studija koje istražuju mogućnosti ekstrakta crvene djeteline (*Promensil®*) u suzbijanju vazomotornih smetnji (N=500). Dvije pokazuju poboljšanje, a tri su bez efekta u odnosu na placebo.

Onaj tko zaključuje na temelju citiranog Krebsova[16] istraživanja, mora znati da samo 30%–50% žena konvergira daidzein iz izoflavona u metabolit pod nazivom equol.[17] Equol je nesteroid s estrogenskim efektom[18] pa stupanj redukcije vazomotorne problematike možda ovisi o mogućnosti konverzije.[19] Postoje i određeni metodološki propusti: nije analizirana neengleska literatura, negativne studije nisu postigle značajne otklone od medijana (*effect size*), uspoređivana je učinkovitost različitih doza u različitim periodima trajanja studija itd.

Cimicifuga racemosa (engl. *black cohosh*) jest biljka s dugotrajnom tradicijom uporabe. Ekstrakt korijena sadržava triterpenske glikozide čiji je precizni mehanizam djelovanja u ljudskom organizmu nepoznat. Do sada su objavljene samo tri randomizirane dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom koje su usporedile djelotvornost ekstrakta C. racemosae s estrogenom. Jedna[20] nije pokazala signifikantni odmak od placeba u redukciji valova vrućine, ali je pokazala uspješan efekt na parametre koštane izgradnje, proliferaciju vaginalnog epitela, visok indeks specifične Menopause Rating Scale (MRS), bez utjecaja na endometrij. U druge[21] je broj epizoda noćnog znojenja bio značajno smanjen, a u treće[22] je (N=80) ekstrakt C. racemosae (*Remifemin®, Refemin®*) bio učinkovitiji nego CEE (0,625 mg) ili placebo u poboljšanju Kuppermanova indeksa i umnažanju superficijalnog sloja vaginalnog epitela.

U jedinoj RCT[23] koja analizira mogućnosti kineske anđelike (*dong quai*) u redukciji vazomotornih tegoba, ekstrakt ove biljke nije pokazao značajniji odmak od placeba (25%–35%).

Rijetke studije koje su uspoređivale efekte ekstrakta jaglaca, ginsenga i »mješavine kineskih biljaka« na frekvenciju i izraženost valova vrućine, pokazale su bolju učinkovitost placeba.

Vitamin E (800 IU sukcinata na dan) u 120 žena koje su preboljele rak dojke, nakon četiri tjedna primjene, pokazuje statistički značajnu prednost pred placebom, ali je efekt minimalan (jedan val vrućine manje po osobi na dan).[24]

Progesteronske kreme, derivirane iz gomolja slatkoga meksičkog krumpira (*wild yam*) ili soje, sadržavaju prekursore (*disogenin*) koje ljudski organizam ne može metabolizirati u progesteron. Zato se moraju dodati tzv. USP aditivi da bi progesteronska krema bila farmakološki aktivna. Od tri RCT jedna je pozitivna,[25] a dvije su negativne.[26,27] Nema dokaza da površinska primjena progesterona štiti od hiperplazije endometrija.[12]

Analizom dviju RCT sa zanemarivim brojem sudionica (24, odnosno 15) manje poboljšanje pokazuju ispitanice nakon seansi akupunkture (konvencionalnom metodom ili elektrostimulacijom aku-točaka),[28] dok magnetna terapija (primijenjena na akupunkturna mjesta) nije pokazala rezultate u tretmanu valova vrućine.[29]

Preskripcijske mogućnosti

Iako je zaštita endometrija osnovna indikacija za primjenu gestagena u perimenopauzi i postmenopauzi,[30] oni, i kao izdvojena medikacija, djelotvorno uklanjaju vazomotorne tegobe.[31] Medroksiprogesteron acetat i megestrol acetat pokazuju učinkovitost sličnu estrogenu s oko 80% vazomotorne redukcije. Noretisteron acetat, zbog svoje ubrzane metabolizacije k estrogenskim oblicima, također pokazuje dobru djelotvornost.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) učinkovitiji su od placeba. Njihova akcija u smjeru umanjivanja vazomotorne simptomatologije čak je brža (1–2 tjedna) nego učinkovitost za osnovnu indikaciju, depresiju (6 tjedana).[32] *Venlafaksin*[33] (75 mg/dan) umanjuje pojavnost valova vrućine za 37% (placebo 27%), potencijal *fluoksetina*[34] (20 mg/dan) jest 50% (placebo 36%), a *paroksetina*[35] (12,5 ili 25 mg/dan) 63% (placebo 38%). Ipak, u navedenim istraživanjima, kriteriji za odabir ispitanica nisu slijedili preporuke FDA koja za uključenje u studiju tolerira samo one s izraženom simptomatologijom (najmanje 7 valova vrućine na dan). Dodatnu pozornost propisivača izazivaju podaci o umnažanju suicidalnih namjera u vulnerabilnih depresivnih pacijentica koje rabe SSRI.[36] Nužna je suradnja sa psihijatrom.

Antikonvulziv *gabapentin* rabi se u liječenju epilepsije i postherpetičke neuralgije. Loprinzi i dr.[37] primijenili su gabapentin (*Neurontin®*) u dnevnoj dozi od 3x300 mg u perimenopauzalnih žena sa 7 i više valova vrućine na dan. Nakon 12 tjedana dnevna frekvencija se smanjila za 45% (placebo 29%). Ipak, preporučuje se početna doza od 100 mg/dan, pogotovo u starijih osoba, zbog mogućih nuspojava (nemir, glavobolja, periferni edem).

Antihipertenzivi su također testirani kao alternativni nehormonski pripravci za liječenje vazomotornih smetnji. *Klonidin* (dvije starije RCT s 10 i 29 sudionica)[38,39] može dati pozitivne efekte i smanjiti učestalost i jakost valova vrućine za 46% i 80%. Podaci o malom uzorku i velikom broju mogućih nuspojava (suhoća sluznica, opstipacija, alergijska reakcija na naljepak itd.) te kontraindikacija (hipotenzija, bradikardija, aritmija) znatno umanjuju indikacijski prozor. Metildopa[40] postiže pozitivan efekt sa 65% redukcije (placebo 38%), ali su primjedbe gotovo identične.

Prošlostoljetne studije spominju već pomalo zaboravljeni sedativ baziran na fenobarbitalu kao uspješnu mogućnost za suzbijanje vazomotornih tegoba (*Bellergal®* 60%; placebo 22%).[41]

Modifikacija načina života

U pacijentica s osrednje i blago izraženom simptomatologijom vrijedno je sugerirati promjene životnog stila, posebice kako spriječiti rizike i utjecaj okoline. S obzirom na to da valovi vrućine mogu biti inducirani čak i manjim povišenjem tjelesne topline,[42] razumno je preduhitriti onaj poticaj koji svaka žena individualno poznaje. Izbjegavanje začinjene hrane i vrućih napitaka, prigodna odjeća i obuća te umjetno hlađenje, može biti odlučujuće u prevenciji izbijanja vala vrućine.

Američka epidemiološka SWAN studija (*Study of Women's Health Across the Nation*)[43] zaključuje o nizu utjecaja koji mogu moderirati (i na koje se može djelovati) pojavnost i intenzitet valova vrućine. Tjelesno aktivnije žene navode manje izražene i rjeđe valove vrućine. Dosadašnja teza o povišenim vrijednostima estrogena koji se aromatizira u masnom tkivu nije potvrđena. Suprotno, žene višeg indeksa tjelesne mase (*body mass index,* BMI) od 27 kg/m^2 pate od izraženijih i češćih valova vrućine nego one čiji je BMI manji od 24,9 kg/m^2, a povišen rizik od učestalosti i jačine valova vrućine zabilježen je u uživateljica nikotina.[44] Nizak socioekonomski status obrnuto je proporcionalan riziku od valova vrućine (SWAN studija).

Tehnike relaksacije mogu značajno ublažiti simptome. Usporeno, kontrolirano, dijafragmatsko disanje može reducirati pojavnost valova vrućine za 50%,[45] dok masaža stopala nije pokazala značajnu razliku u odnosu na bazalnu frekvenciju.[46] Iako nije dokazano kontroliranim istraživanjima, mnoge žene navode manju pojavnost valova vrućine kada rabe druge tehnike relaksacije: meditaciju, jogu, masažu ili kupanje.

Neosporno je dokazano nizom istraživanja da je prilagodba i promjena načina života najučinkovitiji način borbe za redukciju kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, više nego ikoji medikament.[47] Analogno tomu, u dobi iznad 50 godina, kada naglo raste pojavnost kardiovaskularnih incidenata, primjeren i kontroliran način života prava je strategija za unaprjeđenje zdravlja i kvalitete života žene u postmenopauzi.

Urogenitalna atrofija

Estrogeni uspješno reduciraju ovu simptomatologiju (dizurija, urgencija, suhoća rodnice, dispareunija) bili oni aplicirani oralno, transdermalno, transnazalno ili vaginalno (tablete, naljepci, gelovi, kreme, sprejevi, prstenovi).

U pacijentica koje ne žele primati HT vaginalni ovlaživači[48] i lubrikanti mogu pomoći iako ne rješavaju simptomatologiju potpuno. Uporabom vaginalnog moistruizera (*Replens®*), tri puta na tjedan u dozi od 1,25 mg/dan, u randomiziranome 12-tjednom istraživanju (N=30) postignut je pH od 4,8 (CEE krema; pH=4,4), a citološka je slika atrofije nestala u 60% ispitanica.[49]

Osteoporoza

Prema smjernicama sjevernoameričke Nacionalne fondacije za osteoporozu (*National Osteoporosis Foundation, NOF*)[50] hormonska terapija se preporučuje samo u prevenciji, a ne i liječenju osteoporoze. Kriterije prevencije i lije-

čenja zadovoljavaju raloksifen, alendronat i risedronat. Samo za liječenje, a ne i prevenciju rabi se kalcitonin i parathormon. Dodatne preporuke uključuju 1200 mg kalcija na dan, vitamin D 400–800 IU/na dan, tjelesnu aktivnost (može poboljšati mineralnu gustoću kostiju za 1–2%), prestanak pušenja i konzumacije alkohola.

Antiresorptivni agensi (estrogen, SERM-ovi, kalcitonin i bisfosfonati) uz poboljšanje mineralne gustoće čuvaju i koštanu mikroarhitekturu, a SERM-ovi uz to smanjuju rizik od raka dojke. Rezultati MORE (*Multiple Outcome on Raloxifene Evaluation*) i CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*) studija (trajanje duže od 8 godina) pokazuju redukciju rizika od invazivnog raka dojke za 66% u korisnica *raloksifena* (u usporedbi s placebom).[51] Raloksifen ne utječe na rizik od kardiovaskularnih incidenata u općoj populaciji, dok u onih s povišenim rizikom smanjuje broj neželjenih događaja.[52] Za razliku od raloksifena*, tamoksifen* povisuje rizik od raka endometrija. SERM-ovi, slično kao estrogen, povisuju rizik od duboke venske tromboze. Nisu dobar izbor za terapiju vazomotornih smetnji, čak ih mogu i potaći u asimptomatskih pacijentica.

Skraćena forma paratiroidnog hormona (PTH, fragment 1–34), *teriparatid*, stimulira koštanu formaciju kada se parenteralno pulsno injicira.[53] Doza od 20 do 40 μg PTH aplicirala se supkutano, dnevno, ispitanicama s anamnezom prijeloma kralješka (N=1637), tijekom 18–19 mjeseci (medijan). U lumbalnoj kralježnici mineralna gustoća kostiju (*bone mineral density,* BMD) porasla je za 9–13%, a u vratu bedrene kosti za 3–6%. Važnija je, međutim, 65%-tna redukcija rizika od vertebralne frakture, a 53%-tna od nevertebralne. BMD je povišen u 96% ispitanica, a smanjeni rizik od prijeloma kralježaka održao se još 50 mjeseci. PTH je indiciran u bolesnica s izraženom osteoporozom i frakturama ili za postmenopauzalne pacijentice koje nisu reagirale na ostale terapijske mogućnosti. Teriparatid se dobro podnosi, a moguće su blage nuspojave (mučnina, nemir, glavobolja, grčevi potkoljenica).

U okviru mnogih eksperimentalnih modela prikazano je djelovanje raznih pripravaka fitoestrogena na kost. Tek nedavno su objavljene humane RCT studije. Dok sintetski derivat izoflavona*, ipriflavon*, nema značajnog efekta na koštanu pregradnju,[54] nakon 24-tjedne uporabe sojina proteina (80,4 mg/dan) značajno je poboljšana BMD lumbalne kralježnice.[55] DT56a, aktivna supstancija derivirana tofua (*Femarelle®, Tofupill®*) u dozi od 644 mg/dan, nakon 12 mjeseci poboljšava lumbalnu BMD za 3,6% (P=0,039), a 2% (NS) u vratu femura, bez utjecaja na endometrij.[56]

7α-metil derivat progestagena noretinodrela, *tibolon*, nakon oralne primjene, u jetri se konvergira u dva smjera: 7α-metil-noretisteron (blagi progestagen s jakom androgenskom aktivnošću) i potentni estrogen 7α-metil-etinilestradiol. Prema nekim izvorima tibolon pokazuje tkivno selektivne efekte: estrogenske u mozgu, kosti i rodnici, istodobno priječeći neželjeni estrogenski utjecaj na endometrij i tkivo dojke.[57] Tibolon je, stoga, učinkovita alternativa estrogensko-gestagenskim pripravcima u tretmanu postmenopauzalne simptomatologije i prevenciji osteoporoze. Kontroverza oko utjecaja tibolona na rizik od raka dojke inducirana je rezultatima velike opservacijske Million Women Study (MWS) gdje je relativni rizik (RR) od tibolona 1,45. To je, prema MWS, manje od estrogensko-progestagenske terapije (EPT; RR=2,00), a više od estrogenske terapije (ET; RR=1,30).[58] Ipak, mnogobrojne zamjerke umanjuju vrijednost ove velike studije. Najveća je vezana uz izbor ispitanica. Naime, uključene su one iz centara za probir, a to je populacija koja zbog osobnih i obiteljskih značajki ima viši osnovni rizik, tako da se rezultati vezani uz opasnost od pobola od raka dojke mogu uzeti sa zadrškom.[59] Uostalom, druga epidemiološka studija iz istoga nacionalnog okruženja nije pronašla povišen rizik od raka dojke u korisnica tibolona.[60] I dalje, vezano uz mamografski denzitet dojke (radiografsku »gustoću« dojke), tibolon je u prednosti pred EPT. Snimke su u korisnica tibolona prozračnije te je metoda senzitivnija nego u korisnica estrogensko-progestagenske terapije.[61]

Važno je, međutim, dodati da za sada nema studija koje dokazuju djelotvornost fitoestrogena i tibolona u prevenciji prijeloma (najvažnije svojstvo lijeka za prevenciju/liječenje osteoporoze).

Prevencija – liječenje kardiovaskularne bolesti

Rezultati prijašnjih opservacijskih i nedavnih RCT studija nisu podudarni s obzirom na ulogu estrogena u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih incidenata. Nakon višegodišnjega vremenskog odmaka od objave WHI, HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*)[62] i ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*)[63] studija, usprkos negativnim rezultatima, pojavljuje se teza da vjerojatno postoji kritični trenutak u životu žene kada HT više ne daje kardioprotektivne efekte. Rizici od kadiovaskularne bolesti isti su u žena i muškaraca: hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost, pušenje i nedovoljna tjelesna aktivnost. Zato su smjernice Američkoga kardiološkog društva potpuno jasne: prestanak pušenja, polusatna dnevna tjelesna aktivnost, dijeta s manje od 30% masnoća i manje od 300 mg kolesterola na dan, neslana dijeta (do 6 g soli na dan), 25–30 g/dan vlaknastog voća i povrća, održavanje urednog lipidograma i krvnog tlaka.[64]

Statini (inhibitori HMG-CoA reduktaze) zamijenili su HT u primarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti u postmenopauzalnih žena.[65] Heart Protection Study[66] obuhvaća 20.356 ispitanica i ispitanika (5.082 postmenopauzalne žene). Podjednaka dobrobit simvastatinske terapije zabilježena je u žena i muškaraca. Opći mortalitet je reduciran za 12%, a mortalitet zbog kardiovaskularnih incidenata za 17%. Uz uspješno sniženje vrijednosti serumskih lipida, statini su pokazali dodatnu učinkovitost: inhibicija proliferacije glatkog mišićja u intimi krvnih žila, smanjenje broja upalnih stanica u aterosklerotskim lezijama, redukcija veličine plaka itd. Studija s lovastatinom[67] pokazala je čak 40%-tno sniženje pojavnosti fatalnoga srčanog udara. Sniženje stope prvoga značajnog koronarnog incidenta veće je u žena nego u muškaraca (46%, odnosno 37%).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora pokazuju estrogensku aktivnost, između ostaloga, snizujući razinu LDL-kolesterola. U velikoj studiji na 16.000 žena *tamoksifen* (*Nolvadex®*) nije pokazao utjecaj na pojavnost kardiovaskularnih incidenata.[68] MORE studija[69] je, međutim, pokazala da *raloksifen* inducira slične efekte na lipide kao estrogen, iako ne u tolikoj mjeri. Redukcija ukupnog kolesterola iznosila je 6,6%, a LDL-kolesterola 10,9%. Rezultati studije nisu pokazali utjecaj na razinu HDL-kolesterola i triglicerida. U grupi ispitanica koja je rabila raloksifen u prevenciji ili liječenju osteoporoze relativni rizik od kardiovaskularnog incidenta bio je 0,60 (CI 0,38–0,95) u odnosu na placebo.

Metaanaliza[70] koja je istražila efekte prehrane sojom pokazala je da 47 g soje na dan (odnosno 40–80 mg izoflavonskog ekstrakta na dan) korelira s 12,9%-tnom redukcijom nivoa serumskog LDL-kolesterola i 9,3%-tnim smanjenjem

ukupnog kolesterola, a bez utjecaja na HDL-frakciju. Unošenje u organizam 40 g sojina proteina tijekom 6 mjeseci umanjuje koncentraciju LDL-kolesterolske frakcije, reducirajući činitelje rizika od kardiovaskularne bolesti u postmenopauzalnih žena.[71] Rezultati istraživanja populacije starijih postmenopauzalnih žena (60–75 godina; N=202),[72] koje su dobivale 99 mg izoflavona na dan tijekom 12 mjeseci, nisu poduprli hipotezu o pozitivnom efektu sojina proteina na vaskularnu funkciju. Međutim, u subgrupi equol-pozitivnih ispitanica došlo je do značajne redukcije vrijednosti krvnog tlaka i poboljšanja endotelne funkcije. To je činjenica koja ponovno otvara diskusiju o tome zašto su neke studije koje istražuju efekte izoflavona pozitivne, a neke negativne. Sjevernoamerička Komisija za hranu i lijekove (*FDA*) poduprla je 1999. g. preporuku za uporabu proteina i izoflavona soje u prehrani s ciljem redukcije rizika od kardiovaskularne bolesti.[73]

HT nije pokazala uspjeh ni u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih incidenata. Ponovno su statini kao zasebna terapija[74] ili u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom[75] postigli značajno manju pojavnost srčanog udara u postmenopauzalnih žena koje su već preboljele koronarni incident (37%, odnosno 26%).

Sličan učinak statini postižu i u redukciji moždanožilnih udara, iako je interpretacija podataka ograničena činjenicom da vodeće referentne studije nisu bile dizajnirane s tim ciljem.[76]

Preskripcijska alternacija hormonskoj terapiji u postmenopauzi nikad nije izazivala prevelike diskusije s obzirom na indikaciju. Zapravo se polemizira o statističkoj snazi, primijenjenim dozama, zaključivanju na temelju sekundarnih ciljeva, eventualnim nuspojavama, ograničenjima i kontraindikacijama s obzirom na primarnu indikaciju. Kao što se često događa (*sildenafil citrat*) usputna dobrobit nekog medikamenta uskoro postaje dokaz za proširenje registracije.

Nepreskripcijska alternacija, zbog manje dostupnosti kontrole kvalitete u proizvodnji te manje mogućnosti kontrole distribucije, može dati određene neželjene efekte.[77] Slobodna prodaja nosi visoki rizik od predoziranja (intoksikacije) ili interreakcije s konvencionalnim medikamentima koje pacijent rabi. Osoba koja samostalno istražuje, koristeći se isključivo komplementarnim i alternativnim metodama, riskira posljedice zakasnjele dijagnoze ozbiljne bolesti, zaobilazeći znanstveno dokazan medicinski postupak.[78]

U okvirima postmenopauzalne medicine komplementarna i alternativna terapija svakako imaju svoje mjesto. Negativne konotacije koje ta sintagma nosi[79] mogu se izbjeći samo akumulacijom prospektivnih dobro dizajniranih istraživanja (1[a] RCT, *level I[a] evidence*) koja će pokazati vrijednost postupka ili metode liječenja te tako izgubiti pridjev alternativnog i prijeći u konvencionalno, kao što je već raspravljeno.[80]

LITERATURA

1. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321–33.
2. *Ettinger B, Grady D, Tosteson ANA i sur.* Effects of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. Obstet Gynecol 2003;102:1225–32.
3. *Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS.* National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004;291:47–53.
4. *Buist DSM, Newton KM, Miglioretti DL i sur.* Hormone therapy prescribing patterns in the United States. Obstetrics Gynecol 2004;104: 1042–50.
5. *van der Mooren MJ, Kenemans P.* Postmenopausal hormone therapy; impact on menopause-related symptoms, chronic disease and quality of life. Drugs 2004;64:821–36.
6. *Castel-Branco C, Figueras F, Sanjuan A i sur.* Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. Menopause 1999;6:307–11.
7. *Vihtamaki T, Savilahti R, Tuimala R.* Why do postmenopausal women discontinue hormone replacement therapy? Maturitas 1999;33:99–105.
8. *van der Mooren MJ, Kenemans P.* The Million Women Study: a licence to kill other investigations? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 113:3–5.
9. *Nelson HD.* Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA 2004;291:1610–20.
10. *Vincent A, Fitzpatrick LA.* Soy isoflavones: are they useful in menopause? Mayo Clin Proc 2000;75:1174–84.
11. *Adlercreutz H.* Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scand J Clin Lab Investm Suppl 1990;201:3–23.
12. *Kronenberg F, Rugh-Berman A.* Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms; a review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002;137:805–13.
13. *McTiennan A, Kooperberg C, White E.* Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. J Am Med Assoc 2003;290:1377–9.
14. *Hall JM, McDonnell DP.* The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogen and antiestrogens. Endocrinology 1999;140:5566–78.
15. *Kuiper GGJM, Carlson B, Grandien K i sur.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997;138:863–70.
16. *Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R i sur.* Phytoestrogen for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. Obstet Gynecol 2004; 104:824–36.
17. *Lampe JW, Karr SC, Hutchins AM i sur.* Urinary equol excretion with a soy challenge: influence of a habitual diet. Proc Soc Exp Biol Med 1998;217:335–9.
18. *Stechell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E.* The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavons. J Nur 2002;132:3577–84.
19. *Uchiyama S, Ueno T, Shirota T.* The relationship between soy isoflavones and the menopausal symptoms in Japanese perimenopausal women. Am Nur Metal 2001;25:113.
20. *Wutke W, Seidlova-Wutke D, Gorkow C.* The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. Conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. Maturitas 2003;44(Suppl1):S67–77.
21. *Jacobson JS, Troxel AB, Evans J i sur.* Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among the women with history of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:2739–45.
22. *Stoll W.* Phytotherapy influences atrophic vaginal epithelium – double blind study – Cimicifuga vs. Estrogenic substances. Therapeutikon 1987;1:23–31.
23. *Hirata JD, Swiersz LM, Zell B i sur.* Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo controlled trial. Fertil Steril 1997;68:981–6.
24. *Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK i sur.* Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. J Clin Oncol 1998; 15:495–500.
25. *Leonetti HB, Longo S, Ansati JN.* Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. Obstetr Gynecol 1999;94:225–8.
26. *Wren BG, Champion SM, Willetts K i sur.* Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods and quality of life for postmenopausal women. Menopause 2003;10:13–18.
27. *Komesaroff PA, Black CV, Cable V i sur.* Effects of wild yam extract on menopausalk symptoms. Lipids and sex hormones in healthy menopausal women. Climacteric 2001;4:144–50.
28. *Wyon I, Lindgren L, Lundeberg T i sur.* Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. Menopause 1995;2:3–12.
29. *Carpenter JS, Wells N, Lambert B i sur.* A pilot study of magnetic therapy for hot flashes after breast cancer. Cancer Nurs 2002;25:104–9.
30. North American Menopause Society. Role of progesteron in hormone therapy for menopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003;110:753–9.
31. *Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L i sur.* Intramuscular depot-medroxyprogesterone acetate versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. Ann Oncol 2002;13:883–8.

32. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2004;11:11–33.
33. *Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA i sur.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 2000;356:2059–63.
34. *Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA i sur.* Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol 2002;20:1578–83.
35. *Stearsn V, Berbe KL, Iyengar M i sur.* Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2003;289:2827–34.
36. *Cipriani A, Barubi C, Geddes JR.* Suicide, depression, and antidepressants. Br Med J 2005;330:373–4.
37. *Loprinzi CL, Barton DI, Sloan JA i sur.* Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. Mayo Clin Proc 2002;77:1159–63.
38. *Laufer LR, Erlik Y, Meldrum LR i sur.* Effect of clonidine on hot flushes in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1982;60:583–9.
39. *Nagamani N, Kevler ME, Smith ET.* Treatment of hot flashes with transdermal administration of clonidine. Am J Obstet Gynecol 1987;156: 561–5.
40. *Nesheim BI, Saetre T.* Reduction of menopausal hot flash by methyldopa: a double-blind crossover trial. Eur J Clin Pharmacol 1981;20: 155–8.
41. *Lebhertz TB, French L.* Nonhormonal treatment of the menopause syndrome. Obstet Gynecol 1969;33:795–9.
42. *Freedman RR.* Biochemical, metabolic and vascular mechanisms in menopausal hot flushes. Fertil Steril 1998;70:1–6.
43. *Gold EB, Sternfeld B, Kovacs G i sur.* Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. Am J Epidemiol 2000;152:463–73.
44. *Whiteman MK, Staropli CA, Lengenberg PW i sur.* Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. Obstet Gynecol 2003;101: 264–72.
45. *Freedman RR, Woodward S, Brown B i sur.* Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopausal hot flashes. Menopause 1995;2:211–18.
46. *Williamson J, White A, Hart A i sur.* Randomized controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109:1050–5.
47. *Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE i sur.* Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000;343:16–22.
48. *Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA i sur.* Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15:969–73.
49. *Nachtigal LE.* Comparative study: Replens versus local estrogen in postmenopausal women. Fertil Steril 1994;61:178–80.
50. *National Osteoporosis Foundation*. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2003. www.nof.org/physguide, accessed 2/01/04.
51. *Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E i sur.* Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004;96(23):1751–61.
52. *Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A i sur.* Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002;287(7):847–57.
53. *Neer RM, Arnaud CD, Zucchetto JT i sur.* Effect of parathyroid hormone (1–34) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:434–41.
54. *Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C i sur.* Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis – a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1481–8.
55. *Alekel DL, Germain AS, Petrson CT i sur.* Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. Am J Clin Nutr 2000;72:844–52.
56. *Yokes I, Yoga Y, Freckle Y i sur.* Tofupil/Femarelle (DT56a): a new phyto-selective estrogen receptor modulator-like substance for the treatment of postmenopausal bone loss. Menopause 2003;10(6):522–5.
57. *Klooesterboer HJ.* Tibolone: a steroid with a tissue-selective mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2001;76:231–8.
58. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362: 419–27.
59. *Speroff L.* The Million Women Study and breast cancer. Maturitas 2003;46:1–6.
60. *Allen DS, de Vries CS, Farmer RDT.* Pharmaceutical content and regimen of hormone replacement therapy and risk of breasr cancer. Pharmacoepidemiology Drug Safety 2002;11(Suppl 1):296.
61. *Bruce D, Robinson J, McWilliams S i sur.* Long-term effects of tibolone on mammographic density. Fertil Steril 2004;82(5):1343–7.
62. *Hulley S, Grady D, Bush T i sur.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280:605–13.
63. *Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB i sur.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522–9.
64. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol accessed 2/02/04.
65. *Moghadasian MH.* Statins and menopause. Drug 2002;62:2421–31.
66. *Heart Protection Study Collaborative Group*. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. Lancet 2002;360: 7–22.
67. *Downs JR, Clearfield M, Weis S i sur.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/excepts. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615–22.
68. *Fisher B, Constantino JP, Wickerham Dl i sur.* Tamoxifen for prevention of breast cancer; report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371–88.
69. *Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD i sur.* Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3609–17.
70. *Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME.* Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995; 333:276–82.
71. *SM Baum JA, Teng H, Stillman RJ i sur.* Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1998;68(6 Suppl):S1375–9.
72. *Kreijkamp-Kaspers S. Kok L, Bots ML i sur.* Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2005;81(1):189–95.
73. *Food and Drug Administration*. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Federal Register 1999;64:57700–33.
74. *LaRosa JC.* What do the statins tell us? Am Heart J 2002;144:S21–6.
75. *Hebert PR, Gaziano M, Chan KS i sur.* Cholesterol lowering with statin drugs, risks of stroke and total mortality: an overview of randomized trials. JAMA 1997;278:313–21.
76. *Hennekens CH, Sacks FM, Tonkin A i sur.* Additive benefits of paravastatin and aspirin to decrease prevention trials and their meta-analyses. Arch Intern Med 2004;164:40–4.
77. *Evans D.* Placebo, the belief effect. London: Harper Collins, 2003; 141–64.
78. *Bensoussan A.* Complementary medicine: searching for the evidence. Aust Fam Physician 2000;29:1129–33.
79. *Marušić M.* »Complementary and alternative« medicine – a measure of crisis in academic medicine. Croat Med J 2004;45:684–8.
80. *Fistonić I, Ciglar S, Fistonić M i sur*. Botanička terapija u postmenopauzi kao dio komplementarne i alternativne medicine. Gynaecol Perinatol 2004;13(2):69–73.