

# Nehormonsko liječenje menopauzalnih tegoba

---

Copak, Tihana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:140654>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tihana Copak**

# **Nehormonsko liječenje menopauzalnih tegoba**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za ženske bolesti i porode, na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i fertilitet, pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS KRATICA**

**FSH** – folikul-stimulirajući hormon

**LH** – luteinizirajući hormon

**VMS** – vazomotorni simptomi

**GSM** – genitourinarni simptomi menopauze

**KVB** – kardiovaskularne bolesti

**DEXA** – dual energy X-ray absorptiometry

**HNL** – hormonsko nadomjesno liječenje

**SHBG** – globulin koji veže spolne hormone

**SERM** – selektivni modulatori estrogenih receptora

**ER** – estrogenski receptor

**TSEC** – tkivno selektivni estrogenski kompleks

**SSRI** – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

**SNRI** – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

**CAM** – komplementarna i alternativna medicina

**CBT** – kognitivna bihevioralna terapija

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1 Definicije .....	1
4. ETIOLOGIJA.....	2
5. KLINIČKE PROMJENE I SIMPTOMI U MENOPAUZI .....	3
5.1 Vazomotorni simptomi.....	4
5.2 Genitourinarni simptomi .....	4
5.3 Kardiovaskularne bolesti .....	5
5.4 Osteoporoza .....	6
5.5 Promjene kognitivnih funkcija i depresija.....	7
6. LIJEČENJE MENOPAUZALNIH TEGOBA .....	7
6.1 Hormonsko nadomjesno liječenje.....	8
6.1.1 Estrogeni.....	8
6.1.2 Progesteroni.....	9
6.1.3 Primjena HNL-a.....	9
6.1.4 Rizik primjene HNL .....	11
6.1.5 Kontraindikacije.....	12
6.1.6 Nuspojave .....	12
6.1.7 Androgeni.....	12
6.1.8 Selektivni modulatori estrogenih receptora (SERM) .....	12
6.1.9 Tibolon .....	13

6.2	Nehormonsko liječenje .....	14
6.2.1	Farmakološko liječenje .....	15
6.2.1.1	Antidepresivi .....	15
6.2.1.2	Antikonvulzivi .....	17
6.2.1.3	Adrenergički agonisti .....	18
6.2.2	Nefarmakološko liječenje .....	18
6.2.2.1	Kognitivna bihevioralna terapija .....	18
6.2.2.2	Hipnoza .....	19
6.2.2.3	Promjena životnog stila, dijeta i dodaci prehrani .....	19
6.2.2.4	Blokada ganglija stelatuma .....	20
6.2.2.5	Komplementarna i alternativna medicina .....	20
6.2.3	Liječenje osteoporoze i genitourinarnih simptoma .....	21
7.	ZAKLJUČAK .....	22
8.	ZAHVALE .....	23
9.	LITERATURA .....	24
10.	ŽIVOTOPIS .....	27

## 1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Nehormonsko liječenje menopauzalnih tegoba

AUTOR: Tihana Copak

Perimenopauza je prijelazno razdoblje koje je obilježeno promjenom hormonskog statusa, padom razine estrogena i posljedičnim nizom simptoma i znakova kao što su vazomotorne i genitourinarne simptome, promjene raspoloženja, poremećaj spavanja, smanjenje gustoće kostiju, promjene kognitivnih funkcija i povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Sve navedeno, u konačnici, značajno smanjuje kvalitetu života žena, u tom hormonski nepovoljnom razdoblju. Prosječna dob ulaska u menopauzu je 51 godina, ali može varirati. Menopauzalni status se određuje na temelju simptoma, i ako je potrebno, određivanjem razine hormona (FSH, LH, estradiol). Vazomotorni simptomi su primarni simptomi menopauze i zbog njih većina žena traži liječničku pomoć. Hormonska terapija je prva linija liječenja menopauzalnih tegoba i mora biti individualiziran. Međutim, zbog zdravstvenih rizika, kontraindikacija i potencijalnih štetnih učinaka povezanih s hormonskim nadomjesnim liječenjem, mnoge žene posežu za nehormonskim preparatima. Učinkovitima su se pokazali selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, gabapentin i klonidin. Za nefarmakološke metode postoje ograničenja trenutnih dokaza o njihovoj učinkovitosti, a uključuju kognitivno bihevioralnu terapiju, hipnozu, promjenu životnog stila, razne dodatke prehrani kao i raznovrsne metode komplementarne i alternativne medicine.

KLJUČNE RIJEČI: menopauza, estrogen, nehormonsko liječenje, vrući valovi

## **2. SUMMARY**

TITLE: Nonhormonal treatment of menopausal symptoms

AUTHOR: Tihana Copak

Perimenopause is a transitional period marked by a change in hormonal status, a decrease in the level of estrogen and a consequent series of symptoms and signs such as vasomotor and genitourinary symptoms, mood swings, sleep disorder, decreased bone density, changes in cognitive function and an increased risk of developing cardiovascular diseases. All of this, in the end, significantly decreases the quality of women's life during these unfavorable hormonal alterations. The average age of the onset of menopause is 51, but that can vary. Menopausal status is determined on the basis of symptoms and, if necessary, by determining the level of hormones (FSH, LH, estradiol). Vasomotor symptoms are the main menopausal symptoms and the reason why the majority of women ask for medical help. Hormone therapy is the primary method for treating menopausal symptoms but it has to be individualized. However, due to the health risks, contraindications and potential harmful effects associated with hormone replacement therapy, many women reach for non-hormonal methods. Selective serotonin reuptake inhibitors, selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors as well as gabapentin and clonidine have been proven to be very effective. Regarding non pharmacological methods, there are lacking proofs of their effectiveness at the moment. They include cognitive behavioral therapy, hypnosis, lifestyle changes, different diet supplements, as well as a variety of complementary and alternative medicine methods.

KEY WORDS: menopause, estrogen, nonhormonal treatment, hot flashes



### 3. UVOD

Menopauza je zadnja menstruacija u životu koja se definira retrogradno kada u prošlih 12 mjeseci nije bilo menstrualnog krvarenja (1). Obilježena je fiziološkim promjenama koje utječu na kvalitetu života kod žena, a uzrokuje vazomotorne simptome kao što su vrući valovi i noćno znojenje, poremećaj raspoloženja i spavanja, dok dugoročno utječe na smanjenje gustoće kostiju, urogenitalnu atrofiju i seksualnu disfunkciju te metaboličke promjene koje su predispozicija za kardiovaskularne bolesti i dijabetes (2), (3). Dijagnoza se temelji na pojavi simptoma, kao i izostanku menstruacije u prošlih godinu dana te nije potrebno laboratorijsko testiranje (2). Liječenje uključuje nefarmakološke i farmakološke metode, odnosno hormonsko nadomjesno liječenje, kao i druge nehormonske preparate (1). Otprilike 1,2 milijarde žena će do 2030. godine biti u menopauzi, s 47 milijuna novih žena svake godine (4). U Hrvatskoj žene u postmenopauzi čine 18% populacije, što je 450 000 žena. Većina žena uđe u menopauzu oko 50. godine života (1). Dob ulaska u menopauzu je posljedica složenih interakcija genetskih, epigenetskih, socioekonomskih i životnih čimbenika (3).

#### 3.1 Definicije

Menopauza je razdoblje u kojem prestaju menstrualni ciklusi te se lučenje ženskih spolnih hormona iz jajnika, estrogena i progesterona, smanji gotovo na nulu (5), (6). Ako se menopauza javi prije 40. godine života, to je prijevremena menopauza, a nju povezuju s pušenjem, nižim indeksom tjelesne mase, nižim obrazovanjem i nerađanjem (7). Kasna menopauza je ona koja se javlja iza 55. godine života, a iatrogena menopauzu izazivamo kastracijom - lijekovima, zračenjem ili kirurški (1). Menopauzalna tranzicija je dug i dinamičan period koji traje nekoliko godina u kojem žena doživljava određene promjene u menstrualnom ciklusu (2) stoga je bitno razlikovati određena razdoblja te tranzicije. Postmenopauza je razdoblje koje se dijeli na ranu i kasnu postmenopauzu i nastupa nakon

zadnje menstruacije. Kasna postmenopauza se još naziva senij i nastupa iza 70. godine. Perimenopauza kreće 5 godina prije menopauze i dio je prvih 5 godina postmenopauze, a obuhvaća razdoblje oko menopauze u kojem su sve češće nepravilna krvarenja, vazomotorni simptomi kao i poremećaji menstrualnog ciklusa. Klimakterij obuhvaća premenopauzu, perimenopauzu i prve godine postmenopauze i to je dulje razdoblje u kojem postepeno slabi funkcija jajnika. Prijelazno (tranzicijsko) razdoblje kreće 10 godina prije zadnje menstruacije i tada počinje slabljenje reproduktivne sposobnosti. Premenopauza kreće 4 godine prije menopauze i tada počinju klinički znakovi menopauze s poremećajima menstrualnog ciklusa (1).

#### **4. ETIOLOGIJA**

Nakon porođaja, u jajniku se nalazi 700 tisuća folikula, a do puberteta se bilježi atrezija tih folikula i oстане ih oko 300 tisuća. Tijekom reproduktivnog života žene za oplodnju je sposobna oko 400 zrelih jajnih stanica koje nastaju razvojem iz primordijalnih folikula, dok se istodobno potroši 20 tisuća folikula za kvalitativnu selekciju (1). Starenjem žena, broj kvalitetnih folikula, a time i jajnih stanica u jajniku se smanjuje i dolazi do pada broja granulosa stanica koje su bile glavni proizvođači inhibina i estradiola. Stoga dolazi do pada inhibicije od strane estrogena i inhibina na gonadotropine, pa se razina folikul-stimulirajući hormon - FSH i luteinizirajući hormon – LH povećava. LH se brže uklanja iz krvi, stoga je razina FSH nešto viša. Budući da broj folikula u jajniku pada, nema ih dovoljno da bi mogli odgovoriti na učinke FSH. Zauzvrat ne dolazi do dovoljnog porasta razine LH i ne dolazi do ovulacije što rezultira padom estrogena. Kako pada razina estrogena, tako se remeti hipotalamus-hipofiza-jajnik os pa zbog toga dolazi do zatajenja razvoja endometrija što uzrokuje neuredna krvarenja iz maternice i neredovite menstrualne cikluse, sve dok se postupno ne zaustave (8), (5).

Menopauza također može biti uzrokovana ijatrogeno, kao kod histerektomije s obostranom ooforektomijom, liječenja karcinoma ili endometrioze antiestrogenima, ali i liječenjem karcinoma zračenjem (8).

U postmenopauzi su mijenjaju endokrinološke funkcije jajnika, središnjeg živčanog sustava, nadbubrežnih žlijezda i masnog tkiva (1). Histološki se najviše mijenjaju jajnici, urogenitalni sustav, kosti i arterije (8). Nedostatak estrogena je središnji događaj za niz kliničkih simptoma i poremećaja koje zajedno nazivamo postmenopauzalni sindrom (1).

## **5. KLINIČKE PROMJENE I SIMPTOMI U MENOPAUI**

Zbog hormonalnih promjena u postmenopauzi, prvenstveno zbog manjka estradiola, javljaju se brojne promjene i simptomi (1). Više od 85% žena će osjetiti te problematične simptome (4). Mogu se podijeliti na rane (akutne) promjene, srednjoročne promjene i kasne (kronične) promjene. Za rane promjene su specifični vazomotorni, psihički i estetski simptomi. U vazomotorne simptome spadaju noćna znojenja, vrući valovi, nesanica, glavobolja (najviše migrene) i palpitacije. U psihičke simptome spadaju depresivnost, tjeskoba, emocionalna nestabilnost, razdražljivost, zaboravljivost, pad libida i slabljenje koncentracije i pamćenja. U estetske simptome spadaju suha kosa, koža i nokti te bore kože. Srednjoročne promjene se javljaju otprilike nakon 5 godina, a zahvaćen je urogenitalni sustav praćen atrofijom, vaginalnom suhoćom, dispareunijom i poremećajem mokrenja, zatim dolazi do daljnjeg napredovanja kožnih promjena, ali se javljaju i zglobne promjene. Kasne promjene, koje se javljaju nakon 10 godina, uključuju kardiovaskularne bolesti, osteoporozu, promjene osjetila i zubi te senilnu demenciju (1), (8), (9).

## 5.1 Vazomotorni simptomi

Vazomotorni simptomi (VMS) prevladavaju u ranim simptomima, a najčešće se javljaju vrući valovi. Te smetnje su jake, traju do 3 godine te se javljaju u 80% žena (1). Mogu ih pogoršati topla okolina, alkohol, pušenje, hrana, emocionalni stres i napor (8), (7). Do promjene termoregulacije i hipotalamičkog poremećaja dolazi zbog trajno niske razine estradiola i skokovitog oslobađanja LH. Stoga se javlja periferna vazodilatacija u koži, porast temperature i znojenje. Vrući valovi traju do 10 minuta i javljaju se čak po 30 puta dnevno u nepredvidljivim intervalima, a završavaju znojenjem i padom temperature (1). Žene ih osjećaju kao tople senzacije na grudima, vratu i licu i mogu biti popraćene palpitacijama i tjeskobom (7). Češće se javljaju u noći, što budi žene iz sna pa se stoga javlja kronična neispavanost. Zbog svih tih simptoma se znatno smanjuje kvaliteta života (1).

## 5.2 Genitourinarni simptomi

Genitourinarni simptomi menopauze, GSM, koji se javljaju otprilike nakon 5 godina od ulaska u menopauzu, uključuju atrofiju vagine, atrofiju uretre te seksualnu disfunkciju te se pogoršavaju sa starenjem žena (8), (2). U urogenitalnom sustavu žene nalaze se estrogenski receptori, stoga u postmenopauzi epitel postaje tanji, a mišići gube tonus. Stijenka rodnice postaje loše prokrvljena i blijeda, mijenja se citološki, raste pH pa je sklona upalama, ozljedama i krvarenjima već pri manjim mehaničkim oštećenjima (1), (10). Atrofija vagine uzrokuje suhoću, svrbež i dispareuniju (8), što su sve simptomi atrofičnog vaginitisa (10). Dispareunija, odnosno bolni snošaj se osim zbog atrofije i suhoće javlja i zbog toga što rodnicica postaje kraća i neelastična. Posljedično, u interakciji s kognitivnim i neurofiziološkim funkcijama, dolazi do pada libida (1). Dodatni faktori koji pridonose seksualnoj disfunkciji su poremećaj spavanja, anksioznost i depresija (2). Ovakve poteškoće se javljaju u 60% žena (1).

U mokraćnom sustavu se smanjuje vaskularizacija te se također gubi elastičnost. Zbog atrofije uretre i tanke stijenke se javljaju dinamičke smetnje koje uzrokuju niz tegoba, kao što su inkontinencija mokraće, urgentno mokrenje i disurija (1), (8). Atrofične promjene urinarnog sustava predisponirajući su čimbenik za učestale bakterijske infekcije (10). 70% žena je zahvaćeno ovim tegobama (1).

Zbog atrofičnih promjena mišića zdjelice i urogenitalnog sustava, kao i zbog gubitka elastičnosti dolazi do spuštanja i prolapsa maternice i rodnice (1).

Stidnica je sklona upalama i ozljedama zbog gubitka potkožnog masnog tkiva i atrofije kože (1).

Za razliku od vazomotornih simptoma koji se s vremenom poboljšavaju, GSM traju u postmenopauzalnom životu i imaju snažan utjecaj na kvalitetu života žena u postmenopauzi, utječu na intimu, uživanje u seksualnim odnosima, spavanju i vezama (2), (3).

### 5.3 Kardiovaskularne bolesti

Estrogen smanjuje rizik od nastanka ateroskleroze, budući da su snažni vazoaktivni hormoni koji potiču elastičnost i remodeliranje krvnih žila, reguliraju njihovo širenje i lokalnu upalnu aktivnost (3), pa su kardiovaskularne bolesti, KVB, u premenopauzi čak 7 puta rjeđe nego kod muškaraca (1). U postmenopauzi zbog nedostatka estrogena raste rizik za oboljenje od KVB zbog brzog napredovanja ateroskleroze te su KVB najopasnija posljedica menopauze (11) i glavni uzrok smrtnosti u postmenopauzi, a od njih umire do 50% žena (1). Kliničke posljedice KVB obično se javljaju 10 godina nakon menopauze (3). Iza 65. godine KVB, moždani udar i njihovi smrtonosni ishodi postaju češći u žena nego kod muškaraca iste dobi (1). Međutim, ti vaskularni događaji imaju težu prognozu kod žena (3) te je stopa koronarne bolesti srca 3 puta veća kod žena koje su u menopauzi od onih iste dobi koje nisu (8). Pod velikim rizikom od nastanka KVB su pretilе žene, one koje imaju dijabetes, visoki

krvni tlak i kolesterol, sindrom policističnih jajnika i one koje puše. Estrogeni imaju pozitivan učinak na fiziologiju endotela žila, na kolesterol i lipoproteine, na čimbenike koagulacije i fibrinolizu, snižavanje krvnog tlaka, smanjenje abdominalne masti, poboljšavaju metabolizam glukoze te smanjuju veličinu aterosklerotskog plaka. Sukladno tome u postmenopauzi zbog nedostatka estrogena dolazi do vazokonstrikcije, promjene u lipidnom profilu, razvoja metaboličkog sindroma i povećanja tjelesne mase, pa žene imaju 46% vjerojatnosti da razviju koronarnu bolest te 20% vjerojatnosti da dožive moždani udar (1), (8).

#### 5.4 Osteoporoza

Osteoporoza je sustavna bolest koštanog tkiva koju prati smanjena gustoća i poremećaj u građi kostiju pa kosti postaju slabe, krhke i lomljive (1). To je kronična bolest koštanog sustava koja progresivnošću i komplikacijama praćenim velikom onesposobljenošću i visokim mortalitetom ima značajne posljedice na pojedinca i društvo (12). Javlja se desetak godina nakon posljednje menstruacije, a uz KVB se smatra najozbiljnijom posljedicom menopauze jer dovodi do nemoći. Nastaje zbog disbalansa između izgradnje i razgradnje kostiju. Teža osteoporoza će nastati kod žena koje puše, piju alkohol i koje su mršave. Rizični čimbenici za nastanak osteoporoze su smanjena tjelesna aktivnost, manjak kalcija, primjena nekih lijekova, dugotrajna razdoblja amenoreje, obiteljska anamneza i dob iznad 65 godina. Ulaskom u menopauzu, godišnje se 1 do 3 % brže gubi koštana masa. Estrogeni svoje receptore imaju u osteoblastim i osteoklastima, što znači da izravno djeluju na njihovu funkciju (1). Tijekom menopauze nedostatak estrogena povećava osteoklastičnu aktivnost što uzrokuje neravnotežu između djelovanja osteoblasta i osteoklasta, a to rezultira povećanom reapsorpcijom kostiju i ukupnim gubitkom koštanog tkiva (8). Smanjenje gustoće kostiju najprije zahvaća trabekularnu kost, a zatim nakon nekoliko godina i kompaktnu (12). Gubitkom 15% gustoće kostiju, znatno se povećava rizik za prijelome. U postmenopauzi postoji 50% vjerojatnosti da će kod žene doći do prijeloma

kostiju. Najčešće i najranije nastaju kompresivni prijelomi kralježaka, a najozbiljniji su prijelomi vrata bedrene kosti jer kod takvih prijeloma  $\frac{1}{4}$  žena umre u prvoj godini, a 50% njih postanu trajni invalidi (1). Za dijagnozu osteoporoze koristi se DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) koja određuje gustoću koštane mase, dajući T-vrijednost. Osteoporoza se definira kao mineralna gustoća kostiju gdje je T-vrijednost iznad -2,5 (12).

### 5.5 Promjene kognitivnih funkcija i depresija

Estrogeni također imaju i pozitivne učinke na moždane funkcije, stoga njihov nedostatak uzrokuje psihičke promjene te opadanje kognitivnih funkcija mozga (1). Estrogeni djeluju u područjima središnjeg živčanog sustava koja su zadužena za učenje, pamćenje, razumijevanje, prosudbe i jezične vještine. Također, estrogeni smanjuju upalni odgovor u središnjem živčanom sustavu što pomaže u izbjegavanju nastanka distrofije i sklonosti demenciji. Stoga menopauza ima utjecaj i na kognitivne funkcije (3). 40% žena prijavljuje epizode zaboravnosti u perimenopauzi (7).

Žene u menopauzalnoj tranziciji do 4 puta češće osjete depresivne simptome koji su povezani s hormonskim fluktuacijama i s prisutnošću vazomotornih simptoma (7). Postoji nekoliko čimbenika rizika povezanih s depresijom, a to su niži socioekonomski status, stres, prethodna povijest depresije i viši indeks tjelesne mase. Dulje reproduktivno razdoblje povezano je s manjim rizikom za nastanak depresije (2). Depresija, uz VMS, ima najveći utjecaj na poteškoće spavanja (13).

## 6. LIJEČENJE MENOPAUZALNIH TEGOBA

Vazomotorni simptomi, poremećen san i pogoršanje ukupne kvalitete života najčešći su razlozi zašto žene potraže liječničku pomoć u srednjem životnom razdoblju (3).

Menopauza je neizbježni dio života te je velika prekretnica koja nosi brojne fizičke, emocionalne i psihičke promjene koje se mogu ublažiti, stoga je potrebno na vrijeme krenuti s prevencijom (14). Danas postoji sve veći repertoar farmakoloških (i hormonskih i nehormonskih) i alternativnih i komplementarnih lijekova za liječenje menopauzalnih tegoba (3). Primarno liječenje menopauzalnih simptoma je hormonsko liječenje, ali zbog zdravstvenih rizika povezanih s korištenjem hormonske terapije, mnoge žene odbijaju takvu vrstu liječenja te čak 51% žena koristi komplementarne i alternativne lijekove (4). Ti potencijalni štetni učinci estrogena naveli su ljude na traženje novih alternativnih oblika liječenja (15). Najbolji pristup rješavanja menopauzalnih simptoma je prilagođavanje jedinstvenim potrebama svake žene. Simptome treba procijeniti i liječiti specifično i individualno. Za liječenje je presudna točna dijagnoza kliničkih manifestacija i njihova povezanost s menopauzom. Većina istraživanja usmjereno je na liječenje vazomotornih simptoma koji su najčešći problem kod žena (6). Liječenje simptoma u menopauzi vrši se minimiziranjem tih simptoma i sprječavanjem dugoročnih komplikacija (8).

## 6.1 Hormonsko nadomjesno liječenje

### 6.1.1 Estrogeni

Glavni estrogeni u žena su estradiol, estron i estriol. Estradiol je glavni sekrecijski hormon jajnika, a najveći dio estrona i estriola nastaju u jetri iz estradiola. Postoje različiti kemijski oblici prirodnih estrogena, a sintetiziraju se zbog povećane djelotvornosti nakon oralne primjene. Osim steroidne građe, sintetiziraju se i spojevi nesteroidne građe koji se primjenjuju klinički i imaju estrogene učinke. U cirkulaciji se estradiol veže za globulin koji veže spolne hormone, SHBG, i manjim dijelom za albumine, a fiziološki je aktivna samo slobodna frakcija estrogena (16), (3).



### 6.1.2 Progesteroni

Progesteron je najvažniji gestagen u ljudi, ima značajne hormonske učinke, ali i služi kao prekursor androgena, estrogena i adrenokortikalnih steroida. Sintetizira se u jajnicima, testisima i nadbubrežnoj žlijezdi iz cirkulirajućeg kolesterola. Postoji mnogo sintetiziranih gestagenih spojeva (16).

### 6.1.3 Primjena HNL-a

Za HNL se koriste estrogeni, androgeni, selektivni modulatori estrogenih receptora (SERM) i njihove kombinacije. Najvažniji učinak imaju prirodni estrogeni koji se rabe za preventivno i simptomatsko liječenje, do 100% poboljšavaju kvalitetu života žena te produžuju život do 2 godine (1).

Središnji poremećaj u menopauzi je nedostatak estrogena – estradiola, ali i manjak progesterona i androgena su također važan čimbenik starenja. Estrogeni u hormonskom nadomjesnom liječenju, HNL, djeluju gotovo na sve organe. U postmenopauzi, estrogeni se moraju koristiti sa gestagenima, budući da dugotrajna primjena samo estrogena inducira hiperplaziju ili rak endometrija (3). Estrogeni su najvažnija terapijska opcija u suzbijanju vazomotornih i genitourinarnih simptoma, smanjuju bolove u zglobovima, održavaju povoljan lipoproteinski profil i sprječavaju gubitak kostiju (8). Već nakon mjesec dana primjene HNL se ove tegobe bitno smanje, pogotovo vazomotorne, i to za 90% (1). Estrogenska terapija rezultira s 3 manjih vrućih valova na dan u odnosu na placebo skupinu, što je smanjenje za 75% (15), (2). Već nakon 4 mjeseca primjene HNL, za 50% se poboljšavaju i simptomi depresije te se poboljšava kvaliteta sna (2). Ženi koja stari znatno se poboljšava kvaliteta života nakon primjene HNL, što je možda i najvrjedniji učinak. HNL ima i povoljan učinak na

izgled i ljepotu žene, što dodatno poboljšava kvalitetu života: koža je kvalitetnija, smanjuju se hiperandrogeni učinci na kožu, koči se gubitak mišićne mase, smanjuju se promjene na malim zglobovima te postoji učinak na preraspodjelu i količinu masnoga tkiva (1). Kod urogenitalne atrofije se bira lokalna vaginalna primjena HNL, a budući da se lokalni estrogen minimalno sistemski apsorbira i ne potiče rast endometrija, nije potrebna dodatna primjena progesterona. Vaginalni preparati estrogena dolaze u obliku pilula, krema ili silikonskog prstena (2), a poboljšanje GSM se javlja već nakon 1 do 3 mjeseca (7).

Liječenje počinje odmah nakon utvrđivanja indikacija i isključenja kontraindikacija, daju se prirodni estrogene, i to estradioli i gestageni. U premenopauzi se koristi ciklički tako da se oponaša menstrualni ciklus (1).

Žene bez maternice ne trebaju koristiti gestagene uz estrogene, a one s maternicom ih moraju uzimati jer sam estrogen bez gestagena uzrokuje hiperplaziju i rak endometrija. Kombinirano i trajno korištenje HNL smanjuje rizik za nastanak raka endometrija za 50%. Gestageni se daju 14 dana, a nakon njih se očekuje višednevno krvarenje iz maternice (1).

Hormonska terapija dostupna je u obliku transdermalnih, oralnih i vaginalnih pripravaka, a najučinkovitiji su se pokazali transdermalni pripravci (2). Budući da se oralnom terapijom estrogena povećava sinteza SHBG u jetri, smanjuje se razina nevezanog hormona što smanjuje učinkovitost primijenjenog estrogena (3). Osim toga, oralnom primjenom estrogene su pod utjecajem metabolizma prvog prolaza kroz jetru, što potiče protrombotske hemostatske promjene (7). Transdermalni estrogen ne povećava sintezu SHBG, ne povećava rizik od bolesti žučnog mjehura i ne povećava rizik od venskih tromboembolijskih događaja, pa se zbog toga preferira taj način liječenja (3).

#### 6.1.4 Rizik primjene HNL

Rizik primjene HNL ovisi o početku primjene, trajanju upotrebe, dozi, načinu primjene i koristi li se progesteron (2). Prije početka liječenja moraju se uzeti u obzir omjer koristi i rizika primjene HNL (3). Za žene u razdoblju od 10 godina od menopauze ili mlađe od 60 godina bez kontraindikacija, korist od primjene HNL nadmašuje rizike. Otkriven je povećani rizik obolijevanja od raka dojke kod žena koje su koristile estrogene i progesterone zajedno, dok je taj rizik smanjen kod žena koje su uzimale samo estrogene (2). Kod primjene samog progesterona, povećan je rizik za rak dojke, stoga se on koristi samo u kombinaciji s estrogenom (17). Kod primjene HNL kod žena u svim dobnim skupinama povećan je rizik od venske tromboembolije i plućne embolije, stoga je potrebna manja doza estrogena da se smanji taj rizik (3). Također, za oko 50% je povećan rizik od pojave žučnih kamenaca i kolecistitisa kod žena koje su koristile HNL (2). Za žene starije od 60 godina, primjena HNL povećava rizik obolijevanja od koronarne srčane bolesti i moždanog udara, ali i pogoršanje demencije (15), (11). Zbog toga se početak HNL ne preporučuje ženama starijim od 60 godina i ne koristi se za prevenciju kroničnih stanja (3), (11). Također, kod žena koje imaju poremećaje koji povećavaju rizik za kardiovaskularne bolesti i moždani udar, šteta HNL nadmašuje korist (3). Da bi se rizici primjene HNL smanjili na najmanju moguću mjeru, treba se propisati najmanja učinkovita doza koja će djelovati u najkraćem periodu. Odluka o prekidu liječenja trebala bi biti individualizirana na temelju simptoma (2). Vazomotorni simptomi se nakon menopauze smanjuju, pa je razumno probati prekinuti HNL nakon 6 do 12 mjeseci i terapiju započeti ponovno ako je potrebno (7).

### 6.1.5 Kontraindikacije

Kontraindikacije za HNL su rak dojke, neobjašnjivo vaginalno krvarenje, aktivna bolest jetre, nekontrolirana hipertenzija, migrena, trombofilija, venska tromboembolija, koronarna arterijska bolest, moždani udar (11), (7).

### 6.1.6 Nuspojave

Popratne pojave gestagena su bolnost dojki, glavobolja, nadutost, depresija, razdražljivost, osjetljivost, strah, promjene raspoloženja, svrbež, urtikarija, akne te promjena tjelesne težine, dok se kod primjene estrogena može javiti vaginalno krvarenje, mučnina, glavobolja, porast tjelesne težine te osjetljivost i bolnost dojki (1), (7).

### 6.1.7 Androgeni

Androgeni se koriste kod žena kojima opada mišićna snaga i masa, umaraju se, slabe kognitivne funkcije, u kojih se opaža pad lipida i urogenitalna atrofija. Imaju kardioprotektivni i antionkogeni učinak i djeluju protiv pretilosti. Pozitivno utječu na imunost, koštani sustav i otpornost na inzulin (1).

### 6.1.8 Selektivni modulatori estrogenih receptora (SERM)

Selektivni modulatori estrogenih receptora (SERM) su nehormonski i nesteroidni preparati koji djeluju na estrogenske receptore agonistički ili antagonistički (16). Tamoksifen je agonist na estrogenske receptore, ER, u endometriju pa povećava rizik od nastanka patoloških pojava u endometriju, ali je antagonist ER u dojci (1). Smanjuje gubitak koštane

mase kralježnice i promjene lipida, uz smanjen rizik od nastanka ateroskleroze (16). Raloksifen je antagonist ER u dojci i endometriju te učinkovito sprječava kardiovaskularne bolesti i osteoporozi, za koju je u Hrvatskoj odobren za liječenje i prevenciju (1), (16). Oba ova preparata se koriste kao preventiva za rak dojke u visokorizičnih žena. U 25% žena izazivaju blage nuspojave kao što su mučnina, povraćanje i napadaji vrućine (16). Opsemifen je agonist ER na vaginalnom epitelu i nema učinak na tkivo dojke ili endometrija te je odobren za liječenje bolnih snošaja tijekom vulvovaginalne atrofije (3), (7).

Danas se sve više koriste i tkivno selektivni estrogenski kompleksi, TSEC, koji se sastoje od SERM i jednog ili više estrogena. Najviše se koriste SERM bazedoksifen i konjugirani estrogeni, a namijenjeni su za poboljšanje menopauzalnih simptoma (pogotovo VMS i GSM) i sprječavanje gubitka kostiju. Bazedoksifen ima snažan antiestrogeni učinak na endometrij i dojku i koristi se za liječenje osteoporoze u postmenopauzi budući da djeluje agonistički na kosti (18), (19).

#### 6.1.9 Tibolon

Tibolon je sintetički steroid i ima sposobnost slabog vezanja na estrogenske, progesteronske i androgene receptore. Koristi se za liječenje VMS, hipoaktivne seksualne želje i sprječavanje gubitka kostiju, a ne stimulira endometrij pa je manja učestalost krvarenja iz maternice (18), (19). Dugoročno korištenje se ne preporučuje jer povećava rizik od venske tromboembolije, moždanog udara i raka dojke. Rizici, kontraindikacije i nuspojave su isti kao i kod primjene kombinirane terapije estrogenom i progesteronom (18), pa stoga nije sigurniji od HNL-a (19).

## 6.2 Nehormonsko liječenje

Zbog svih kontraindikacija i zdravstvenih rizika koji su povezani sa uzimanjem HNL, mnoge žene ne žele, ili ne mogu uzimati hormonsku terapiju iako je to najučinkovitija metoda (4). Većina žena smatra da rizici povezani s uzimanjem HNL nadmašuju terapijsku korist (20). Osim toga, nakon prestanka primjene HNL, većina žena doživi ponovan porast simptoma, koji zahtjeva liječenje nehormonskim pristupima (9). Oko 50% žena koristi neki oblik nehormonskog liječenja, a više od 60% žena smatra da su oni djelotvorni za ublažavanje simptoma menopauze. Međutim, većina žena o tome ne raspravlja sa svojim zdravstvenim radnicima. Većina nehormonskih tretmana djeluje brzo, stoga ako se učinak ne primijeti unutar 2 do 4 tjedna, potreban je drukčiji način liječenja. U nehormonsko liječenje spadaju razni farmakološki i nefarmakološki tretmani (4), (9), no postoje velika ograničenja u ispitivanjima nehormonskog liječenja menopauzalnih simptoma zbog toga što su izmjereni ishodi u istraživanjima promjenjivi i ne uključuju uvijek upotrebu potvrđenih alata, zatim veličine uzorka su često male i ispitivana populacija je često homogena, neželjeni učinci se ne ocjenjuju uvijek u potpunosti, a najveće ograničenje je veliki placebo efekt (15). U farmakološke metode spadaju antidepressivi, i to selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), antikonvulzivi gabapentin i pregabalin i adrenergički agonist klonidin. U nefarmakološke metode koje su manje učinkovite spadaju kognitivna bihevioralna terapija, hipnoza, promjena životnog stila, dijeta i dodaci prehrani, gubitak tjelesne težine, blokada ganglija stelatuma, komplementarna i alternativna medicina (CAM) (9), (21).

Tablica 1. Nehormonsko liječenje menopauzalnih tegoba

Farmakološko liječenje	Nefarmakološko liječenje
<p>Antidepresivi:</p> <p>-SSRI: paroksetin, citalopram, escitalopram</p> <p>-SNRI: venlafaksin i desvenlafaksin</p> <p>Antikonvulzivi:</p> <p>-gabapentin i pregabalin</p> <p>Adrenergički agonisti:</p> <p>-klonidin</p>	<p>Kognitivno bihevioralna terapija:</p> <p>- biofeedback, motivacijski razgovori, edukacije, relaksacije, vježbe disanja, kognitivne i bihevioralne strategije</p> <p>Hipnoza</p> <p>Promjena životnog stila, dijeta i dodaci prehrani</p> <p>Blokada ganglija stelatuma</p> <p>Komplementarna i alternativna medicina</p>

## 6.2.1 Farmakološko liječenje

### 6.2.1.1 Antidepresivi

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) su preporučeni za nehormonsko kratkotrajno liječenje vazomotornih simptoma, no oni su manje učinkovitiji od HNL i ti lijekovi se ne bi trebali koristiti kao prva linija liječenja VMS zbog značajnih nuspojava (9), (22), osim kod žena kod kojih je HNL kontraindicirano. Do sada se ni jedan drugi nehormonalni tretman VMS nije pokazao učinkovitiji od SSRI i SNRI (15). I serotonin i noradrenalin mogu izravno i

neizravno utjecati na termoneutralnu zonu putem središnjih i perifernih mehanizama. Točan mehanizam djelovanja SSRI i SNRI nije poznat, ali se pretpostavlja da kako nivo estrogena opada, razina noradrenalina raste, što uzrokuje povećanje broje hipotalamičkih serotoninskih receptora i daljnje sužavanje termoneutralne zone. Stoga kod uzimanja SSRI i SNRI, dolazi do povećavanja razine serotonina u mozgu što dovodi do širenja termoneutralne zone i poboljšavanja VMS. Budući da su VMS i depresija povezani, SSRI i SNRI pomažu kod oba simptoma (11). Učinkoviti su se pokazali SSRI paroksetin, citalopram, escitalopram koji su učinkovitiji i SNRI venlafaksin i desvenlafaksin (9), (21) i povezani su s blagim do umjerenim poboljšanjem simptoma žena u menopauzi, a manje učinkoviti su sertralin i fluoksetin. Sigurniji izbor su SNRI venlafaksin i desvenlafaksin ili SSRI paroksetin ili citalopram. Početak djelovanja ovih lijekova je brz, već nakon 2 tjedna. Smanjenje vrućih valova varira od 25 do 70%. Paroksetin je jedini odobren antidepressiv za liječenje VMS, njegov učinak je vidljiv već nakon tjedan dana primjene i koristi se za umjerene do teške VMS s poboljšanjem u ozbiljnosti i učestalosti VMS čak do 24 mjeseci (21), (23). Koriste se doze koje su manje od uobičajenih doza za liječenje psihijatrijskih bolesti (11). Također dolazi do poboljšanja simptoma depresije, anksioznosti i poremećaja spavanja, a bez negativnih učinka na povećanje tjelesne težine ili libido (21). Venlafaksin poboljšava VMS i smanjuje njihovu učestalost, poboljšava kvalitetu života, probleme sa znojenjem i umorom i poremećaje spavanja, no manje je učinkovit od HNL. Također, dugoročna učinkovitost venlafaksina nije poznata (21). Desvenlafaksin je glavni aktivni metabolit venlafaksina, a istraživanja su pokazala da značajno povećava razinu serotonina i adrenalina u područjima hipotalamusa koji su bitni za homeostazu temperature, stoga se smatra da bi on mogao biti učinkovit u smanjenju učestalosti i ozbiljnosti VMS (19). Isto tako ima utjecaj na poboljšanje kvalitete sna i raspoloženja (13). Ovaj lijek ipak nije odobren za liječenje menopauzalnih simptoma zbog mogućih dugoročnih nuspojava i doze koja je dvostruko veća od preporučene za depresiju (18). Citalopram se čini učinkoviti kod žena s poteškoćama u spavanju (11). Kontraindikacije za primjenu ovih lijekova uključuju prethodni neuroleptički sindrom, serotoninski sindrom i



istodobna primjena inhibitora monoaminooksidaze. Također treba biti oprezan s pacijentima koji imaju bipolarnu bolest, nekontrolirane napade, insuficijenciju bubrega ili jetre, nekontroliranom hipertenzijom, istodobnom primjenom drugih SSRI i SNRI ili polimorfizam enzima citokrom P450 (21). Nuspojave SSRI i SNRI uključuju mučninu, vrtoglavicu, nervozu, suha usta, zatvor, seksualnu disfunkciju, somnolenciju, samoubilačke misli, povećan rizik od lomova kostiju (9), (21). Svi SSRI mogu interferirati s metabolizmom tamoksifena (koji se koristi u liječenju hormonski ovisnog karcinoma dojke) inhibirajući citokrom P450, što smanjuje učinkovitost tamoksifena i može povećati rizik od ponovne pojave karcinoma dojke. SNRI, pogotovo venlafaksin, su slabiji inhibitori, pa predstavljaju sigurniju alternativu za žene s poviješću karcinoma dojke ili žene koje uzimaju tamoksifen (11).

#### 6.2.1.2 Antikonvulzivi

Gabapentin i pregabalin, GABA analozi, učinkovito smanjuju učestalost, jačinu i ozbiljnost vazomotornih simptoma (9), ali su antidepresivi učinkovitiji (17). Gabapentin je dobar izbor kod žena koje imaju poremećaj sna zbog VMS (21) zbog smirujućeg efekta (17). Također, učinkovit je u kontroli VMS kod pacijentica s karcinomom dojke (24). Mehanizam djelovanja gabapentina na VMS nije poznat, ali se pretpostavlja da djeluje na modulaciju kalcijevih kanala i smanjuje utok kalcijevih iona pa tako smanjuje noradrenergičku hiperaktivnosti i utječe na regulaciju temperature (11), (24). Nuspojave uključuju umor i pospanost, periferni edem, glavobolju, somnolenciju i vrtoglavicu (9), a ti simptomi se poboljšavaju nakon 2 tjedna primjene ovih lijekova (21).

### 6.2.1.3 Adrenergički agonisti

Klonidin je centralno djelujući  $\alpha$ -2 adrenergički agonist koji ima antihipertenzivno djelovanje. Koristi se u suzbijanju VMS (21), ali je manje učinkovit od SSRI, SNRI i gabapentina (21). Jedan od mogućih mehanizama djelovanja na VMS je da podiže prag znojenja smanjenjem oslobađanja noradrenalina (20) i koristi se za blage VMS. Zbog svojih nuspojave koristi se rijetko, a one uključuju hipotenziju, vrtoglavicu, nesvjesticu, svrbež, sedaciju, glavobolju, zatvor i suha usta, a nagli prekid može dovesti do značajnog povišenja krvnog tlaka (9), (21).

U liječenju VMS pokušali su se koristiti i metildopa, veraliprid i belergal, no zbog svojih nuspojava, izbačeni su iz upotrebe (20), (13).

## 6.2.2 Nefarmakološko liječenje

### 6.2.2.1 Kognitivna bihevioralna terapija

Kognitivna bihevioralna terapija (CBT) je akciji orijentirana psihološka intervencija koja se koristi za liječenje menopauzalnih simptoma, a fokusira se na promjenu kognitivnih procjena i izbora ponašanja. CBT uključuje biofeedback, motivacijske razgovore, edukacije, relaksacije, vježbe disanja i kognitivne i bihevioralne strategije. Biofeedback koristi uređaj za nadzor tjelesnih funkcija i šalje povratne informacije pacijentu. Relaksacijske tehnike se zatim koriste za kontrolu reakcija na stres (4). CBT smanjuje utjecaj VMS za 50% nakon 8 sati grupnog CBT-a na tjedan tijekom 4 do 6 tjedana (4), no nema utjecaja na učestalost VMS (21). Dokazana je i učinkovitost u smanjenju VMS samostalno vođenog CBT kod kuće koji uključuje knjigu samopomoći, 2 kontakta s kliničkim psihologom, tjedni domaći zadatak i

CD za svakodnevno vježbanje opuštanja i disanja (21). CBT također malo smanjuje subjektivan osjećaj noćnog znojenja (9), kao i simptome blage depresije (4).

#### 6.2.2.2 Hipnoza

Hipnoza je terapija uma i tijela koja uključuje duboko opušteno stanje usredotočene pozornosti (4). Hipnoza jednom tjedno tijekom 5 tjedana pokazuje smanjenje težine i učestalosti VMS za 70% (9), (4). Osim toga, hipnoza poboljšava kvalitetu sna i seksualnu funkciju te smanjuje anksioznost (4). Trenutni dokazi za učinak hipnoze su ograničeni, ali sugeriraju da bi mogla biti obećavajuća strategija za ublažavanje VMS (21).

#### 6.2.2.3 Promjena životnog stila, dijeta i dodaci prehrani

Izoflavoni (genistein, daidzein, glicitin), kumestani i lignani su fitoestrogeni i oni su selektivni modulatori estrogenskih receptora (1), (25). Oni su nesteroidni estrogeni koji potječu iz soje i mahunarki (izoflavoni), crvene djeteline i sjemenki suncokreta (kumestani) i voća i povrća (lignani) i djeluju kao agonisti ili antagonisti estrogenskih receptora, iako manje potentno od estradiola (26), (25). Nije prepoznata njihova velika učinkovitost budući da postoje individualne razlike u njihovoj bioraspoloživosti i metabolizmu, što je posljedica različite crijevne mikroflore. Također, genetika, vrsta hranjenja, spol, rasa i upotreba lijekova utječu na djelovanje fitoestrogena u tijelu (18). Fitoestrogeni mogu skromno poboljšati VMS, vaginalnu suhoću, osteoplastnu aktivnost i smanjiti kolesterol no kvaliteta dokaza za ovu terapiju je loša (9). Nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja koji bi dokazali učinkovitost soje ili izoflavona u liječenju VMS (26). Budući da se ne zna koliko estrogena nastane unosom soje, žene s obiteljskom anamnezom hormonski ovisnih karcinoma, venskom tromboembolijom ili kardiovaskularnim bolestima ne bi trebale uzimati preparate na

bazi soje (11). Isto tako nema dovoljno dokaza koji bi podržali dijetu bogatu ribom koja sadrži omega-3 masne kiseline ili upotrebu biljke crni kohoš koji djeluje kao SERM (*Cimicifuga racemosa*) za ublažavanje VMS (9). Čak postoji zabrinutost za razvoj miopatije i hepatitisa kod uzimanja crnog kohoša (11). Jedno ispitivanje upotrebe vitamina E koji djeluje kao antioksidans urodilo je malim smanjenjem učestalosti VMS. Longitudinalne studije su pokazale da je viši indeks tjelesne mase povezan sa većim rizikom za VMS (9), a vježbanje kod pretilih žena može povećati ozbiljnost VMS budući da masno tkivo djeluje kao izolator (11). Za blage vruće valove, pacijentice bi trebale promijeniti životni stil, a to uključuje smanjenje tjelesne težine i povećanje fizičke aktivnosti, održavanje niske tjelesne temperature odijevanjem u slojevima, konzumaciju hladnih pića i hrane, izbjegavanje vruće i začinjene hrane, alkohola, kofeina i pušenja, korištenje ventilatora i održavanje niske sobne temperature (17), (20), (7).

#### 6.2.2.4 Blokada ganglija stelatuma

Ubrizgavanjem lokalnog anestetika u simpatička živčana vlakna vrata (ganglij stelatum) ometa neuralnu regulaciju temperature, no još nema dovoljno dokaza koliko je to učinkovita metoda (9). Nalazi upućuju da bi blokada ganglija stelatuma mogla biti učinkovita metoda za liječenje umjerenih do vrlo teških VMS, ali su potrebne daljnje studije (21).

#### 6.2.2.5 Komplementarna i alternativna medicina

Mnoge žene koriste komplementarne i alternativne lijekove za suzbijanje vazomotornih simptoma, a to uključuje biljnu medicinu, najviše kinesku, soju ili fitoestrogene, ulje noćurka, opuštanje, jogu i akupunkturu. Trenutni dokazi, ali i sam nedostatak dokaza ne govore u prilog tome da upotreba CAM-a smanjuje simptome menopauze (9), (4), (23).

### 6.2.3 Liječenje osteoporoze i genitourinarnih simptoma

Iako je najučinkovitija metoda liječenja osteoporoze HNL koje uključuje estrogene, gestagene, SERM-ove i tibolon, postoje i druge metode prevencije i liječenja, a to su bisfosfonati, denosumab, kalcitonin, fluoridi, uzimanje kalcija (1000 do 1500mg dnevno), prestanak pušenja, konzumacije kofeina i alkohola, tjelovježba, smanjenje tjelesne težine, zdrav život, prehrana bogata kalcijem, vitaminom D, cinkom i magnezijem i biljni pripravci (npr. preslica) (1), (12). Bisfosfonati inhibiraju djelovanje osteoklasta i resorpciju kosti i daje se samo periodično. Denosumab je antitijelo na osteoklaste i inhibira njihovu aktivnost tako da se smanjuje resorpcija kostiju i povećava gustoća kostiju. Zbog toga se smanjuje rizik od prijeloma kostiju kod žena u menopauzi s osteoporozom (8).

Za genitourinarne simptome se uz lokalne vaginalne estrogene koriste i vaginalni ovlaživači i lubrikanti koji su manje učinkoviti od estrogena. Ovlaživači se mogu koristiti svakodnevno, a lubrikanti prije i tijekom seksualnog odnosa da smanje iritaciju. Ovlaživači povećavaju sadržaj tekućine u vaginalnom epitelu i tako smanjuju učinak suhoće, a taj učinak traje 3 dana, ali nemaju učinak na promjene histoloških karakteristika vaginalnog tkiva (2), (18). Žene mogu birati ovlaživače na bazi vode ili silikona (2). Lubrikanti povećavaju rizik za razvoj bakterijske vaginoze (18). Budući da lubrikanti na bazi ulja mogu razgraditi kondome, ženama treba savjetovati da postoji smanjena zaštita kondoma od trudnoće i seksualno prenosivih bolesti (7). Drugi nehormonalni tretman za GSM je laserska terapija koja može remodelirati vaginalno vezivno tkivo i poboljšati skladištenje glikogena (2).

## 7. ZAKLJUČAK

Menopauza je očekivani događaj u životu žene srednje životne dobi i većina žena ima prolazne simptome koje rješava bez ikakvog liječenja, no neke žene zahtijevaju pomoć u vezi menopauzalnih simptoma, pogotovo što se tiče vazomotornih i genitourinarnih simptoma koji narušavaju kvalitetu života. Odluka o hormonskom nadomjesnom liječenju mora biti individualna i prilagođena svakoj ženi, a u obzir se moraju uzeti prednosti hormonske terapije u odnosu na njezine rizike. Hormonska terapija traje kratko pa postoji rizik vraćanja simptoma, pa se te žene, kao i one koje u samom početku ne smiju koristiti hormonsku terapiju, mogu podvrgnuti nehormonalnim farmakološkim i nefarmakološkim opcijama. Nehormonsko liječenje uključuje antidepresive, antikonvulzive, adrenergičke agoniste, kognitivno bihevioralnu terapiju, promjenu životnog stila, dijetu, dodatke prehrani i komplementarnu i alternativnu medicinu. Neke od ovih metoda su učinkovite, a za neke ne postoje čvrsti dokazi učinkovitosti, no kod žena koje ne uzimaju hormonsku terapiju, to su jedine preostale metode liječenja menopauzalnih simptoma.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn, dr. med. na savjetima i pomoći oko izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj cijeloj velikoj obitelji, sestrama, dečku i prijateljima koji su uvijek vjerovali u mene i moj uspjeh kad ni sama nisam, a ovaj diplomski rad posvećujem svojim roditeljima. Hvala vam na svemu što ste mi pružili tijekom studija u ovih 6 godina, bez vas ovo sigurno nikad ne bih sama mogla završiti. Hvala vam na neizmjenoj ljubavi i strpljenju. Zbog vas sam tu gdje jesam.

## 9. LITERATURA

1. Šimunić V. Klimakterij, menopauza i postmenopauza. U: Šimunić V i sur., Ciglar S, Suchanek E, ur. Ginekologija. Zagreb: Naknada Ljevak; 2001. Str. 368-387.
2. Potter B, Schrager S, Dalby J, Torell E, Hampton A. Menopause. Prim Care - Clin Off Pract. 2018;45(4):625–41.
3. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. Nat Rev Dis Prim. 2015;1:1–19.
4. Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. J Evidence-Based Integr Med. 2019;24:1–14.
5. Guyton AC, Hall JE. Fiziologija žene prije trudnoće i ženski spolni hormoni. U: Kukulja Taradi S, Andreis I, ur. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. Str. 939-940.
6. Nelson HD. Menopause. Lancet. 2008;371(9614):760–70.
7. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Med Clin North Am. 2015;99(3):521–34.
8. Peacock K, Ketvertis KM. Menopause. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019 Nov 22 [pristupljeno 18.01.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/>.
9. Hickey M, Szabo RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. BMJ. 2017;359:1–9.
10. Dijaković A. Urogenitalna atrofija (UGA) / inkontinencija kao posljedica estrogenog deficita u peri i postmenopauzi. Medica Jadertina. 2012;42(1–2):51–4.
11. Krause MS, Nakajima ST. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015;42(1):163–79.



12. Tursunović A, Jašić M, Mutapčić L, Selmanović S, Pranjić N. Prehrana i dodaci prehrani u prevenciji osteopenije i osteoporoze kod žena u menopauzi. *Hrana U Zdr I Boles*. 2016;5(2):67–72.
13. Tella SH, Gallagher JC. Efficacy of desvenlafaxine succinate for menopausal hot flashes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Nov 1;15(16):2407–18.
14. Marić S, Matoković D, Hegol K LB. Utjecaj tjelesne aktivnosti i tjelesne mase na tegobe žena u klimakteriju. 2019;27–8.
15. McGarry K, Geary M, Gopinath V. Beyond Estrogen: Treatment Options for Hot Flashes. *Clin Ther*. 2018 Oct 1;40(10):1778–86.
16. Chrousos GP. Spolni hormoni i njihovi inhibitori. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 699-726.
17. Morrow PKH, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot Flashes: A Review of Pathophysiology and Treatment Modalities. *Oncologist*. 2011;16(11):1658–64.
18. Palacios S, Mejias A. An update on drugs for the treatment of menopausal symptoms. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(16):2437–47.
19. Umland EM, Falconieri L. Treatment options for vasomotor symptoms in menopause: Focus on desvenlafaxine. *Int J Womens Health*. 2012 Jul 4;4(1):305–19.
20. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health*. 2010;2:123–35.
21. Carpenter J, Gass MLS, Maki PM, Newton KM, Pinkerton J V., Taylor M, et al. Nonhormonal management of menopause-Associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2015 Oct

27;22(11):1155–74.

22. Martin KA, Manson JAE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4567–75.
23. Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, et al. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas* [Internet]. 2015;81(3):410–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.009>
24. Imai A, Matsunami K, Takagi H, Ichigo S. New generation nonhormonal management for hot flashes. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Jan;29(1):63–6.
25. Fistonić I, Ciglar S, Fistonić M, Škegro I, Maletić A. Botanical therapy in postmenopause as a part of complementary and alternative medicine. *Gynaecol Perinatol.* 2004;13(2):69–73.
26. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2014;139:294–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.002>

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Varaždinu 15.01.1996. godine. Odrasla sam u jednom malom mjestu Margečan sa svojim roditeljima Verom i Ivicom i sestrama Ivanom, Jasminom i Silvijom. Pohađala sam Osnovnu školu Metel Ožegović Radovan koju sam završila 2010. godine. Drugu gimnaziju Varaždin, opći smjer, završila sam 2014. godine. Sve razrede osnovne i srednje škole sam završila s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Zagreb sam upisala 2014. godine i završila 2020. godine također s odličnim uspjehom. Od stranih jezika govorim aktivno engleski jezik.