

# MENOPAVZA IN HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE – ZGODOVINSKI PREGLED

## MENOPAUSE AND HORMONAL REPLACEMENT THERAPY – HISTORICAL REVIEW

*Helena Meden-Vrtovec*

Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana  
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana  
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

---

### Izvleček

- Izhodišča** V 17., 18. in 19. stoletju so se znanstveniki intenzivno ukvarjali s »klimakterično boleznijo« pri moškem in šele v 20. stoletju so začeli posvečati pozornost tudi ženskemu klimakteriju. V drugi polovici 20. stoletja se je uveljavilo hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) za lajšanje klimakteričnih težav in kot preventivno sredstvo za osteoporozo, sočasno z ugodnimi učinki pa so bili ugotovljeni neugodni stranski učinki HNZ. V večletnih in obsežnih raziskavah (Nurses Health Study, Heart and Estrogen-progestin Replacement Study – HERS, Estrogen Replacement and Atherosclerosis – ERA, Postmenopausal Estrogen/progestin Interventional Trial – PEPI, Women's Health Initiative – WHI, The Million Women Study, Raloxifene Use in the Heart – RUTH) so ugotovili povečano tveganje za nastanek invazivnega karcinoma dojke in kardiovaskularnih zapletov ter zmanjšanje tveganja za nastanek kolorektalnega karcinoma in osteoporoz. Splošna kritična ocena raziskav se nanaša na starost žensk, vključenih v raziskave (povprečno prek 60 let). Novejša metaanaliza randomiziranih raziskav je pokazala 40-odstotno zmanjšanje smrtnosti pri ženskah, ki so začele z zdravljenjem pred 60. letom starosti. Ta analiza kaže na nove (obetajoče) perspektive uporabe HNZ s poudarkom na zgodnjem začetku zdravljenja, tj. v prvih letih po menopavzi.
- Zaključki** Na področju menopavzne medicine zadnje desetletje predstavljajo razprave o koristih in tveganjih pri uporabi HNZ. Strokovnjaki so soglasni, da so koristi večje od tveganj uporabe HNZ tedaj, kadar se HNZ uvede takoj po menopavzi.
- Ključne besede** »klimakterična bolezen« moških; multicentrične raziskave; starost in hormonsko nadomestno zdravljenje; kritične ocene

---

### Abstract

- Background** In the 17<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup> and 19<sup>th</sup> century the scientists were intensively occupied with »climacteric disease« in men and it was not until 20<sup>th</sup> century when attention was paid to climacteric of female too. In the second half of the 20<sup>th</sup> century hormone replacement therapy (HRT) became popular for alleviation of climacteric symptoms and prevention of osteoporosis. Together with beneficial effects of HRT unwanted side effects were registered. Several large scale hormone trials (Nurses Health Study, Heart and Estrogen-progestin Replacement Study – HERS, Estrogen Replacement and Atherosclerosis – ERA, Postmenopausal Estrogen/progestin Interventional Trial – PEPI, Women's Health Initiative – WHI, The Million Women Study, Raloxifene Use in the Heart – RUTH) revealed an increased risk for the development of invasive breast cancer and cardiovascular events and decreased risk of colorectal cancer and osteoporosis. Overall criticism of the mentioned trials concerns the age of women included in the studies (more than 60 years on average). Recent meta-analysis of randomized trial shows 40 % reduction in total mortality in women who started HRT younger than 60 years at baseline. This analysis provides a promising evidence of HRT emphasizing early start i.e., in the first years after menopause.

**Conclusions** *Last decade in the field of menopausal medicine is characterized by discussions about benefits and risks of HRT. The experts reached consensual position statement that benefits overcome risks of HRT when introduced in early postmenopause.*

**Key words** *»climacteris disease« in men; multicentric trials; age and hormonal replacement therapy; critical analysis*

## Uvod

Ženske privzemajo po moških različne slabe in dobre značilnosti: karierizem, odlaganje ali ogibanje starševstva, uveljavljanje v zelo zahtevnih poklicih, težnja po vodilnih funkcijah in drugo.

Zanimivo je, da so si ženske tudi klimakterij in dogajanja v tem obdobju prisvojile mnogo kasneje kot moški. »Klimakterično bolezen« je pri moških prvi opisal Halford leta 1813<sup>1</sup> in jo prikazal kot usihanje psihofizičnih sposobnosti med 50. in 75. letom starosti: »Od te bolezni so si nekateri opomogli, drugi pa so umrli«. Klimakterij kot bolezen je bila v 19. stoletju opredeljena na temelju prepričanja, da je v življenju človeka vsakih 7 let (po nekaterih virih pa vsakih 9 let) annus climactericus (leto vrhunca) ali annus scalaris (leto prestopa). V prvih sedmih letih se pojavijo stalni zobje, v 14. letu se začne puberteta, pri 21. letih je popolna rodna sposobnost. Vsakih naslednjih sedem let je opredeljenih kot večje tveganje za bolezen in smrt. Najbolj kritično je 63. leto starosti, ki združuje obe pomembni števili – 7 in 9. To starost so opredeljevali kot androklas ali annus climactericus maximus (smrtna nevarnost). Zelo blizu tej definiciji so bile tudi starosti 49, 56 in 81 let.<sup>2,3</sup> Tisti, ki so preživeli 63 let starosti, so si lahko do 81. leta popolnoma opomogli, pri drugih pa je šlo za dramatično poslabšanje psihofizičnega staranja.

Medtem, ko so se znanstveniki v 17., 18. in 19. stoletju intenzivno ukvarjali s klimakterično boleznijo pri moških, so bili pozorni na ženske po prenehanju menstruacije le zato, ker so verjeli, da se tedaj začenja zelo nevarno obdobje. To naj bi bilo posledica odsotnosti rednega mesečnega čiščenja telesa in izločanja vseh škodljivih snovi, ki – nakopičene v telesu – pomenijo smrtno nevarnost. Prenehanje delovanja maternice in s tem povezane spremembe je Gardanne leta 1813 označil kot menses-pausic.<sup>4</sup> Šele leta 1865 je Durrant opozoril na dejstvo, da se spremembam pri ženskah po prenehanju menstruacije posveča premalo pozornosti in da je treba oba spola enakovredno obravnavati.<sup>5</sup>

Ne samo pri klimakterični bolezni, tudi pri raziskovalnem delu so bile ženske odrinjene in podcenjene, ker jih v raziskave niso vključevali zaradi možnih vplivov različnih koncentracij hormonov in nosečnosti. Šele leta 1980 so se začele pobude za vključevanje žensk v medicinske raziskave, kar je bilo dokončno potrjeno leta 1990, ko je National Institute of Health v ZDA predlagal in 1993 potrdil akt o vključevanju žensk v klinične raziskave.<sup>6</sup>

Sledilo je obdobje obsežnih raziskovalnih projektov za področje srčno-žilnih bolezni, spolno prenosljivih bolezni, ko so bile ženske enakovredno vključene kot

moški. Tudi na področju uporabe hormonske kontracepcije so potekale najprej v ZDA, nato pa tudi v Evropi raziskave predvsem o številu uporabnic v odnosu na druga kontracepcijska sredstva.<sup>7</sup>

Vsi demografski podatki kažejo, da so ženske vedno živele dlje od moških. Večje pričakovano trajanje življenja za ženske je bilo prvič resneje obravnavano in potrjeno proti koncu 19. stoletja. Projekcije kažejo, da bo leta 2030 ena od štirih žensk stara 65 let ali več.<sup>8</sup> Še vedno drži, da ženske zboleajo, moški pa umirajo. Vse to in dejstvo, da zaposlene ženske znatno prispevajo k boljši socialno-ekonomski situaciji in da jim obmenopavzno in pomenopavzno obdobje krni psihofizične sposobnosti, je – tudi v skladu z interesi farmacevtske industrije – privedlo do uvedbe hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ).

O moški klimakterični bolezni že desetletja ni več poročil, kar se ujema s predstavami o uspešnem moškem, ki ne sme biti psihofizično nesposoben. V 90. letih preteklega stoletja so se pojavile pobude o tem, da bi tudi za moške v času usihanja spolne in fizične moči – kot znak andropavze – uvedli posebne diagnostične in terapevtske postopke. Vendar so že izraz »andropavza« kmalu nadomestili z delnim pomanjkanjem androgenov pri starajočem se moškem in okrajšavo PADAM (Partial Androgen Deficiency in Aging Male). Danes se moški redko odločajo za uvedbo HNZ.<sup>9</sup>

## Hormonsko nadomestno zdravljenje

Hormoni kot zdravila za blaženje težav, povezanih z menopavzo so se začeli uveljavljati od leta 1940. Prvi estrogen, uporabljen v HNZ, je bil izdelan iz urina nosečih žensk in je vseboval pretežno estriol-glukuronid, vendar ga je kmalu nadomestil cenejši pripravek, pridobljen iz urina brijih kobil. Premarin – konjugirani estrogen – so odobrili za zdravljenje menopavznih težav v Kanadi leta 1941, v ZDA pa leta 1942. Prve kvantitativne analize Premarina so bile opravljene šele leta 1972.<sup>10,11</sup> Ugotovili so, da vsebuje veliko steroidov, tudi androgenov in progestinov in le 10 estrogenov v zadostni količini, da bi zagotovili klinični učinek. Uporaba estrogenov za blaženje klimakteričnih težav je doživela največji razcvet po letu 1966, ko je dr. Robert Wilson s svojo knjigo »Feminine Forever« večino pomenopavznih žensk prepričal, da je menopavza bolezen, ki jo povzroči pomanjkanje estrogenov.<sup>12</sup> Sledilo je obdobje široke uporabe estrogenov, ko je bilo v ZDA do leta 1975 predpisanih 28 milijonov receptov.<sup>13</sup>

Navdušenje nad estrogeni in njihovo uporabo pa se je kmalu po letu 1975 drastično zmanjšalo po objavi

svaril o večjem tveganju za nastanek endometrijskega karcinoma pri uporabnicah konjugiranih estrogenov.<sup>14</sup> V naslednjih letih se je uporaba zmanjšala za polovico. Leta 1980, ko je zopet porasla in dosegla leta 1992 večje vrednosti kot leta 1975. Porast je bil posledica uvedbe kombiniranega hormonskega zdravljenja z dodajanjem gestagenov, ki nevtralizirajo skoraj vse neugodne stranske učinke estrogenov na uterus.

## Raziskave na področju hormonskega nadomestnega zdravljenja

V 90. letih prejšnjega stoletja so se začele intenzivne raziskave z namenom, da bi prišli do končnega stališča o varnosti HNZ. Interpretacija rezultatov raziskav pa je izredno otežena, saj se pri vsaki zastavljajo številna vprašanja. Na ključna vprašanja, ki vplivajo na oceno raziskav, ne moremo odgovoriti. Nimamo podatkov o tem, ali so bile ženske, vključene v raziskavo, bolne in so jemale različna zdravila - med drugimi tudi hormonska, pogosto so izpuščeni podatki o telesni teži, poprečna starost se v primerjalnih skupinah razlikuje itd. Med raziskave, ki so imele velik vpliv na stališča o stranskih učinkih HNZ, sodijo:

1. Nurses Health Study: 16-letna (1976-1992), prospektivna, kohortna raziskava; vključevala je 121.700 žensk, starih 30 do 55 let, ki so prejemale HNZ. Ugotovitve: zvečano tveganje za pljučno embolijo, možgansko kap in karcinom dojke, zmanjšano tveganje za miokardni infarkt in kardiovaskularne bolezni.<sup>15</sup>
2. Heart and Estrogen-progestin Replacement Study - HERS: od 1993 do 1994, vključevala je 2763 žensk, 20 centrov je sodelovalo v raziskavi o sekundarni preventivi (ženske s predhodnimi srčno-žilnimi boleznimi). Ugotovitve: po 4 letih sledenja so ugotovili, da se v prvem letu uporabe HNZ tveganje za nastanek srčno-žilne bolezni zveča, zato HNZ ni priporočljiva za sekundarno preventivo srčno-žilnih bolezni.<sup>16</sup>
3. Estrogen Replacement and Atherosclerosis - ERA: angiografska raziskava je vključevala 309 pomenopavznih žensk s kardiovaskularno boleznijo. V 3 letih sledenja niso našli razlik v poprečnem premeru svetline žilja med uporabnicami HNZ in skupino s placebom.<sup>17,18</sup>
4. Postmenopausal Estrogen/progestin Interventional Trial - PEPI: triletna raziskava je potekala kot randomizirana, slepa s placebo kontrolami in je vključevala 875 žensk (starost 45 do 64 let) v 7 centrih. Ugotovitve: estrogeni in mikroniziran progesteron ugodneje učinkujeta na aterogene dejavnike kot estrogen in medroksiprogesteron acetat. Uporaba samo estrogenov povzroči pri 33 % žensk adenomatozo ali atipično hiperplazijo po treh letih uporabe.<sup>19</sup>
5. Women's Health Initiative - WHI: randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava, ki je bila planirana od leta 1993 do 2007 in je vključevala 161.809 pomenopavznih žensk (starost od 63 do 67 let) s

HNZ, se je predčasno končala leta 2002 zaradi pomembno večje incidence invazivnega karcinoma dojke in porasta srčno-žilnih zapletov.<sup>20,21</sup> Pomembno se je zmanjšalo tveganje za nastanek kolorektalnega karcinoma; pri raziskavi, v kateri je 10.739 histerektomiranih žensk uporabljalo le estrogene, pa niso našli večjega tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni in karcinoma dojke, tveganje za nastanek kolorektalnega karcinoma je bilo manjše, zvečalo se je le tveganje za nastanek možganske kapi.

6. The Million Women Study: v raziskavo je bilo vključenih 1.084.110 žensk, ki so bile vabljeni na presejalni test z mamografijo v letih 1996-2001. Podatke o uporabi HNZ so pridobili preko anket in ugotovili, da se je tveganje za nastanek karcinoma dojke povečalo ne glede na način uporabe HNZ in se je sorazmerno večalo s časom uporabe.<sup>22</sup>

Med raziskave, katerih rezultati v strokovni javnosti niso pogosto citirani, sodi še Raloxifene Use in the Heart - RUTH, ki je v letih izvedbe (1998-2000) vključevala 10.101 žensko z namenom ugotovljati vpliv Raloxifena na nastanek invazivnega karcinoma dojke in srčno-žilnih bolezni. Ugotovili so povečano tveganje za nastanek trombemboličnih zapletov in zmanjšano tveganje za nastanek invazivnega karcinoma dojke ter zloma vretenc.<sup>23</sup>

Vse te raziskave so vnesle dvom v utemeljenost uporabe HNZ v večini strokovne in v vsej laični populaciji. Zanimarjali so pozitivne učinke in razglašali in poudarjali le neugodne posledice. Kljub kritičnim ocenam raziskav in strokovno dokazanim pozitivnim učinkom HNZ je zlasti po razglasitvi preliminarnih rezultatov raziskave WHI uporaba HNZ po letu 2002 drastično padla. Sledili so številni simpoziji, kongresi in seminarji, v katerih so bili poudarjeni tudi ugodni učinki HNZ, vendar število uporabnic HNZ v zadnjih petih letih ni v porastu.

Bolj odmevna raziskava, ki je vzbudila zanimanje strokovne in laične populacije, je bila metaanaliza randomiziranih raziskav, ki jo je objavila Salpeter s sodelavci leta 2004.<sup>24</sup> Rezultati teh raziskav so prikazali 40-odstotno zmanjšanje smrtnosti pri ženskah, ki so uporabljale HNZ, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale placebo, toda le v raziskavah, v katere so bile vključene ženske, ki so začele z zdravljenjem pred 60. letom starosti. To dejstvo dokazuje, da ima HNZ različne učinke (v različnih starostnih skupinah) in ima primarno preventivne učinke le, če se začne zdravljenje pri mlajših pomenopavznih ženskah - v nekaj letih po menopavzi.

Skladno s tem lahko razložimo rezultate raziskav WHI in HERS, ki sta prikazali večjo incidenco srčno-žilnih zapletov, vendar so bile v obeh skupinah vključene ženske v starosti 63 do 67 let. Rezultati meta-analize 30 raziskav<sup>24</sup> kažejo na statistično pomembno razliko v reakcijah na HNZ med mlajšimi in starejšimi ženskami. Na obzorju je obetajoče dejstvo, da ima HNZ zelo ugodne učinke pri mlajših pomenopavznih ženskah.<sup>25</sup> Za dodatno znanstveno potrditev teh ugotovitev poteka raziskava Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), ki je multicentrična in vključuje 900 obmenopavznih žensk, starih od 45 do 54 let.<sup>24</sup>

Tudi najnovejše strokovno stališče Severnoameriškega združenja za menopavzo (the North American Menopause Society – NAMS) poudarja več koristi kot tveganj pri uporabi HNZ v zgodnji pomenopavzi in zmanjševanje ugodnih učinkov pri začetku uporabe pozno po menopavzi.

## Zaključki

Od prve omembe estrogena za zdravljenje klimakteričnega sindroma je minilo 76 let.<sup>26</sup> Od tedaj je HNZ deležno velike pozornosti, ustanavljala so se društva, potekale so temeljne, klinične in epidemiološke raziskave – vse z namenom, da se uveljavijo utemeljena strokovna stališča o varnosti, indikacijah in kontraindikacijah za HNZ. Sestava različnih hormonskih pripravkov, načini uporabe in koncentracije hormonov v pripravkih so se v vseh teh letih zelo spreminjali do danes, ko prevladuje stališče, naj se HNZ uporablja v čim manjšem še učinkovitem odmerku, prilagojeno individualnim potrebam in zahtevam posameznice. HNZ pa ostaja zdravilo izbire za lajšanje klimakteričnih simptomov, npr. urogenitalne atrofije, in je sredstvo, ki deluje preventivno in kurativno pri osteoporozi.

## Literatura

- Halford H. On the climacteric disease. *Med Trans Coll Physicians Lond* 1813; 4: 316–28.
- Klimakterische Jahre. Meyers Konversations – Lexikon vol. 10, 5th ed. Leipzig/Vienna: Bibliographisches Institut; 1895. p. 242.
- Halford H. Ueber den Morbus Climactericus (die Stufenalter-Krankheit). *Archiv für medizinische Erfahrung in Gebiete der praktischen Medizin und Staatsarzneinkunde* 1817; 164–73.
- De Gardarne C. *De la Ménopause, ou de l'Âge Critique des Femmes*. Paris: Méguignon-Marvis; 1821.
- Durrant CM. On the commencing climacteric period in the male. *Br Med J* 1865; 2: 233–5.
- National Institut of Health. NIH guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research. *Fed Regis* 1994; 14: 508–13.
- Piccino LJ, Mosher WD. Trends in contraception use in the United States 1982–1995. *Fam Plan Perspec* 1998; 30 (1): 4–10.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health. Office of Research on Women's Health. Women in Biomedical Careers: Dynamics of Changes. Strategies for the 21<sup>st</sup> century. Full report of workshop, Bethesda MD, 1995, June 11-12. NIH Publication No 95 – 3565.
- Zorn B. Hormonsko nadomestno zdravljenje pri starejših moških. In: *Meden-Vrtovec H ed. Zdravljenje s hormoni v ginekologiji in andrologiji*. Ljubljana: ZZZS, Krka d. d.; 2002: p. 237.
- Harding FE. The oral treatment of ovarian deficiency with conjugated estrogens – Equine. *West J Surg Obstet Gynecol* 1944; 52: 31–2.
- Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511–8.
- Wilson RS. *Feminine forever*. London: W. H. Allen; 1966.
- Kennedy DL, Baum C, Forbes MB. Noncontraceptive estrogens and progestins. Use pattern over time. *Obstet Gynecol* 1985; 65 (3): 441–6.
- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167–70.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756–62.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
- Muscat Baron Y, Brincat M, Galea R. Carotid artery wall thickness in women treated with hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997; 27: 47–53.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of »untreated« hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403–12.
- The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61–109.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
- Geist SH, Spillman F. The therapeutic use of amniotin in the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1932; 23: 697–707.
- Position Statement. Estrogen and progesterone use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584–602.