

UNAPRJEĐENJE ZDRAVLJA ŽENA: HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE UTEMELJENO NA DOKAZIMA

IMPROVING WOMENS' HEALTH: EVIDENCE BASED RECOMENDATIONS FOR HORMONAL REPLACEMENT THERAPY

Danijela Daus-Šebeđak, Mladenka Vrcić Keglević

Sažetak

Cilj ovog rada je prikazati spoznaje o hormonskom nadomjesnom liječenju (HNL) žena u peri i postmenopauzi temeljene na znanstvenim dokazima i usporediti s našom aktualnom situacijom.

Metode. Provedeno je pretraživanje literature koja se odnosi na HNL, istraživanja i preporuka nezavisnih ekspertnih skupina. Za procjenu aktualne situacije u RH povezane uz menopauzu i HNL korištene su javno dostupne baze podataka. Na temelju Hrvatskih zdravstveno-statističkih ljetopisa (1995.-2012.) prikupljeni su podaci o menopauznim poremećajima zabilježenim u djelatnostima zaštite zdravlja žena (DZZ) i obiteljske medicine (OM). Na temelju Izvještaja o potrošnji lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode prikupljeni su podaci o potrošnji spolnih hormona i ostalih pripravaka koji djeluju na spolni sustav za period 2004.-2012. (podaci o prethodnim godinama nisu dostupni).

Rezultati. Činjenice u preporukama kanadske i američke radne skupine, u Cochrane bazi podataka i u drugim izvorima upućuju da rizici od uporabe HNL premašuju koristi. Povećan je rizik od infarkta miokarda i moždanog udara, venske tromboembolije, plućne embolije, raka dojke, demencije, kolecistitisa i pogoršanja inkontinencije. Nešto je smanjen rizik od osteoporotičnih fraktura, dijabetesa tipa 2 i karcinoma debelog crijeva. Što se tiče naše situacije, menopauzni problemi su bili često prisutni u DZZ (6-12% pobola), ali i u djelatnosti OM. Dok je u OM opaženo izrazito opadanje broja registriranih menopauznih problema, u DZZ je taj broj do 2011. godine rastao.

Zaključak. Rizik od razvoja mnogih kroničnih bolesti se izrazito povećava u žena koje koriste HNL. Jedina indikacija za primjenu HNL su izraziti peri- i postmenopauzni simptomi, ako ih se na drugi način ne može umanjiti.

Ključne riječi: Hormonsko nadomjesno liječenje, spoznaje utemeljene na dokazima, obiteljska medicina

Danijela Daus-Šebeđak, doktor medicine, specijalist obiteljske medicine.

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „Dr. Danijela Daus-Šebeđak“, ambulanta Podvinje, Slavonski Brod:
e-mail: sebedakdani@gmail.com

Prof. dr. sc. Mladenka Vrcić Keglević, doktor medicine, specijalist obiteljske medicine.

Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Črešnjevec 32, Zagreb; e-mail: mvrčić@zzrom.org

Summary

The aim of this article is to present the evidence based conclusions and recommendation on hormonal replacement therapy (HRT) in peri- and postmenopausal women and to explore the Croatian situation.

Methods. First, we did a literature search (predominantly the independent resources, such as The Canadian Task Force on Preventive Health Service, the US Preventive Services Task Force and The Cochrane library). To investigate the Croatian situation, we extracted morbidity data related to the menopausal problems, N97 diagnoses (ICD-10), registered in family medicine (FM) and in women health service (WHC) from the Croatian Health Statistics Yearbooks (1995-2012). From the Reports on pharmaceuticals' usage (Croatian Agency for Pharmaceuticals and Medical Substances) we extracted data on usage of sexual hormones and related substances (2004-2012).

Results. According to the literature, the risk of HRT overcomes the benefits. A rise in myocardial infarction, stroke, venous thromboembolism, breast cancer, gallbladder diseases and urine incontinence has been documented. Lowered was the risk of osteoporotic fractures (significantly), and of diabetes type 2 and colorectal cancer (insignificantly). In Croatia some 6-12% of morbidity registered in WHC and in FM was due to menopausal problems (N97, ICD-10). Up to 38% of all menopausal problems were registered in FM. This trend was continuously decreasing in FM, but not in the WHC.

Conclusion. HRT has a strong unfavorable impact on many chronic conditions, and it should be applied in cases of severe hot flashes and sweats only. This should be implemented in Croatia, especially in the WHC.

Key words. Hormonal replacement therapy, evidence-based, family medicine, Croatia

Uvod

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) u širem smislu je primjena ženskih spolnih hormona u žena s nedostatkom estrogena. To su žene reproduktivske dobi s kroničnim anovulacijama, s prijevremenom menopauzom, te žene u klimakteriju i postmenopauzi. Nedostatak se nadoknađuje uzimanjem estrogena u kombinaciji s progestagenom ako žena ima uterus. Kod žena koje nemaju maternicu nije potrebno davanje progesterina, već je dovoljno samo estrogensko nadomjesno liječenje.

Nadomjesno liječenje žena reproduktivske dobi, koje zbog različitih poremećaja, uključujući i prijevremenu menopauzu, imaju nedostatak estrogena nećemo razmatrati u ovom radu. Problem kojeg ćemo razmatrati je HNL u užem smislu, odnosno primjena ženskih spolnih hormona kod žena koje se nalaze u peri- i postmenopauzi. U prvom dijelu ovog rada ćemo iznijeti spoznaje o primjeni HNL utemeljene na znanstvenim dokazima, a u drugom dijelu ćemo okvirno prikazati stanje HNL u Hrvatskoj.

Spoznaje o korištenju HNL utemeljene na znanstvenim dokazima

U prikazu spoznaja o korištenju HNL pošli smo od pretpostavke da su najvjerodostojnije one koje dolaze od nezavisnih izvora. Stoga su u ovom radu korištene preporuke Kanadske radne skupine za prevenciju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti^{1,2} iz 2004., Američke radne skupine za prevenciju iz 2012. godine^{3,3} i podatke preglednih studija iz Cochrane baze podataka^{5,6}. Kanadska i Američka radna skupina su nevladine agencije koje su sastavljene od nezavisnih eksperata koji na temelju analize publicirane literature izrađuju preporuke o postupanju pri rješavanju kliničkih i/ili preventivnih problema u praksi. Cochrane radna skupina je internacionalna, neprofitna organizacija, ali je utemeljena na istim radnim principima kao i prethodne dvije. Iako su, u pripremi ovog članka, korištene i druge studije, najveći broj spoznaja koje

iznosimo su utemeljene na bazama podataka iz ove tri radne skupine¹⁻⁶. Sukladno tim preporukama proizlazi da se:

- HNL može koristiti samo u slučajevima izrazitih perimeno- i postmenopauznih simptoma, a samo lokalno u slučajevima izraženih simptoma vaginalne atrofije i dispareunije,
- HNL ne preporuča koristiti (preporuke stupnja D – što znači da postoji dovoljno dokaza protiv korištenja) u slučajevima prevencije kroničnih bolesti, jer nemaju preventivni učinak, dapače dovode do većeg rizika oboljevanja od tih ili nekih drugih bolesti.

Zbog čega rutinski ne koristiti HNL u prevenciji kroničnih bolesti?

Dokazi navedeni u preporukama Kanadske i Američke radne skupine, kao i oni iz Cochrane baze podataka upućuju na činjenicu da rizici od uporabe HNL premašuju koristi¹⁻⁶. U sva tri izvora, naveden je povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, venske tromboembolije, plućne embolije, raka dojke, demencije, kolecistitisa i pogoršanja inkontinencije, te uz nešto smanjeni rizik od osteoporotičnih fraktura i oboljevanja od karcinoma debelog crijeva. Budući da su sva tri izvora temeljena na skoro identičnim podacima, za potrebe ovog rada će se prikazati podaci Američke radne grupe, s osvrtom na način prikupljanja i dobivene rezultate^{7,8}.

Preporuke Američke grupe o efikasnost HNL za prevenciju kroničnih bolesti su utemeljene na analizi devet studija u kojima je korištena metoda dvostruko slijepog pokusa. Istraživanje o ženskom zdravlju (WHI), zapravo nekoliko studija s 11-godišnjim praćenjem, najpogodnija je za ciljne populacije žena u postmenopauzi. Budući da se rezultati drugih podudaraju sa WHI, a kako su preporuke Američke radne studije uglavnom temeljene na njima, ukratko će biti ovdje prikazani^{7,8,9}.

Koronarna bolest. U WHI studiji su praćene smrtnost od koronarne bolesti i ukupna stopa pobola od infarkta miokarda. Iako su prethodni opservacijski radovi ukazivali da HNL ima zaštitni učinak, rezultati ove studije su bili suprotni. Žene koje su uzimale kombinirano, estrogensko i progestinsko liječenje, imale su povećanu incidenciju koronarne bolesti nakon petogodišnjeg praćenja. Ni nakon osam godina praćenja nije uočeno smanjenje tog rizika u ispitanica koje su bile samo na estrogenskoj terapiji. Potencijalno smanjenje rizika je uočeno u skupini žena od 50 do 59 godina, ali ne u starijih od šezdeset godina^{10,11,12}.

Rizik od moždanog udara je značajno porastao upotrebom HNL. Istraživanje je čak ranije prekinuto u žena koje su dobivale samo estrogensku terapiju zbog velikog porasta slučajeva moždanog udara. I u žena koje su dobivale kombinaciju estrogena i progestina dobiveni su slični rezultati¹³.

Tromboembolijski događaji. I kombinirana terapija i terapija samim estrogenom bile su povezane sa značajnim rizikom od duboke venske tromboze (DVT). Žene koje su uzimale estrogensku i progestinsku terapiju također su imale povećanu incidenciju plućne embolije¹⁴.

Invazivni rak dojke. Rezultati kombiniranog liječenja su ukazali na značajno povećan rizik od invazivnog karcinoma dojke, pa je istraživanje ranije prekinuto. Uočeno je i povećanje smrtnosti od raka dojke tijekom 11-godišnjeg praćenja. Neočekivano, nakon identičnog perioda, žene koje su uzimale samo estrogene imale su manje invazivnih karcinoma dojke u usporedbi s placebom (za oko 2 slučaja manje na 10000 osoba/godina). Budući da je interval pouzdanosti bio širok, teško je prosuditi koliko smanjenje rizika bi se moglo očekivati u populaciji. Međutim, analiza podskupina pokazala je nižu incidenciju raka dojke samo u žena koje nisu imale pozitivnu obiteljsku anamnezu na karcinom dojke, niti su prethodno podvrgnute biopsiji dojke^{15,16}.

Kognitivne funkcije. Prijašnje opservacijske studije su ukazivale na smanjeni rizik od demencije i ostalih oblika kognitivnog popuštanja kod žena koje uzimaju HNL. Rezultati WHI pokusa nisu poduprli ove pretpostavke. Obje skupine žena, na kombiniranom i samo na estrogenskom HNL, razvile su značajno više demencija u usporedbi sa ženama koje su uzimale placebo¹⁷.

Oboljenja žučnjaka. Nakon 5-7 godina praćenja, rizici za kolecistitis i kolelitijazu su bili značajno povećani u obje grupe, onih koje su koristile kombiniranu i onih samo na estrogenskoj terapiji¹⁸.

Urinarna inkontinencija. Nakon jednogodišnjeg praćenja, uočen je povećan rizik za novonastali stres, urgentnu ili miješanu inkontinenciju u obje grupe žena. Simptomi inkontinencije su trajali kroz trogodišnji period praćenja. Dijagnoza inkontinencije je temeljena na samoprocjeni žena, a ne na formalnom urodinamskom testiranju, što može ograničiti preciznost dobivenih rezultata. Noviji sistematski pregledi literature o nekirurškom liječenju stres inkontinencije ukazali su na korisnu ulogu, ali samo lokalno primijenjenih pripravaka estrogena (intravaginalne tablete ili ovula) u usporedbi s placebom. Međutim, transdermalni naljepci su pogoršali stresnu i bilo koju drugu inkontinenciju^{19,20}.

Prijelomi kostiju. Uspoređeno sa placebom, smanjena je učestalost prijeloma kuka, kralješnice i ukupnih prijeloma u žena koje su uzimale kombiniranu, estrogen-progesteronsku terapiju. I žene koje su uzimale samo estrogensku terapiju imale su slično, ali blaže smanjenje rizika od prijeloma kostiju. Ovo je jedini pozitivan učinak HNL na zdravlje žena, uočen i u drugim radovima. Međutim, preporuke upućuju na oprez u korištenju HNL i u žena s osteoporozom, na ozbiljnu procjenu individualne koristi i štete, te razmatranje o mogućoj primjeni bifosfonata^{9,21}.

Šećerna bolest tipa 2. Kod žena na kombiniranoj terapiji uočen je smanjeni rizik za pojavu šećerne bolesti. Iako je uočen trend smanjenja i kod žena na estrogenskoj terapiji, učinak nije bio statistički značajan. Vodeći računa o ograničenjima studije, Američka grupa navodi da ne postoji dovoljno dokaza da se odredi utjecaj hormonskog liječenja na razvoj tipa 2 šećerne bolesti²².

Kolorektalni karcinom. U WHI studiji nije uočen značajan učinak na rizik od karcinoma kolona neovisno jesu li žene uzimale kombinirano ili estrogenu HNL. Međutim, interval pouzdanosti je suviše širok pa se ne može donijeti definitivni zaključak o potencijalnoj koristi ili šteti²³.

Ostale vrste raka. Prema izvještaju Američke radne skupine nije nađeno dovoljno dokaza za povezanost HNL i raka pluća, iako postoje neke indicije o povećanju smrtnosti. Slična je situacija i s rizikom za pojavu raka jajnika i vrata maternice^{24,25}.

Pored navedenih, postoji još niz relevantnih međunarodnih publikacija^{26,27,28,29}. Američko i britansko društvo za menopauzu savjetuju individualni pristup svakoj pacijentici, gdje je najvažnija procjena potencijalne štete i koristi, osobito glede kvalitete života^{30,31}.

Kako koristiti HNL u slučaju izrazito jakih peri- i postmenopauznih simptoma?

Pacijentica bi trebala biti ona koja donosi odluku o uzimanju ili neuzimanju HNL u slučaju izrazitih klimakteričnih tegoba. Međutim, ta odluka bi trebala biti utemeljena na objektivnim informacijama koje ćemo joj dati. Pažljiva anamneza je najvažniji alat u našim rukama. HNL je apsolutno kontraindiciran u pacijentica koje imaju aktualni rak dojke ili endometrija, te duboku vensku trombozu, bez obzira na njihovu želju da uzimaju HNL. Kolelitijaza, bolesti žučnjaka ili jetara su relativne kontraindikacije (svakako je bolje rabiti naljepke). Kao što je već rečeno, ozbiljne kontraindikacije predstavljaju

i povećan rizik srčanožilnih bolesti, osobito mogućeg udara, troboembolijskih bolesti, karcinoma dojke, demencije i inkontinencije. Ako pacijentica usprkos ozbiljnog upozorenja o navedenim rizicima odluči uzimati HNL, treba propisati preparat u najnižoj dozi, a uzimanje ograničiti na što kraće razdoblje. Teško je reći koliki bi taj period trebao biti jer postoje individualne razlike, ali nakon jednogodišnjeg uzimanja liječnik bi trebao ozbiljno evalurati učinke i ponovno razgovarati s pacijenticom o potencijalnim rizicima^{30,31}.

Istovremeno s propisivanjem HNL, liječnik bi morao ispitati psihološko i socijalno stanje pacijentice, uvjete i stil života. Ovisno o potencijalnim čimbenicima koji doprinose pojavi i intoleranciji

klimakteričnih simptoma, potrebno je primijeniti i druge terapijske mogućnosti, promjene životnog stila (npr. prestanak pušenja!), antistres terapiju, pa i druge farmakološke mjere. Pokazalo se da alternativa HNL mogu biti inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), fluoksetin i paroksetin, osobito za vazomotorne simptome, ali uz oprez zbog mogućnosti medikalizacije³¹.

Manje su restriktivne indikacije za lokalnu primjenu estrogena. Dapače, treba ih primijeniti kod žena s dispareunijom ili urogenitalnom atrofijom. Postoje indicije da bi mogli biti korisni i kod inkontinencije i recidivirajućih urinarnih infekcija, ali samo lokalno primijenjeni^{4,5,31}.

Tablica 1. Menopauzni poremećaji (dijagnoza N97) zabilježeni u djelatnosti zaštite žena i u obiteljskoj medicini u RH od 1995. do 2012. godine

Table 1. Menopausal problems (dijagnosis N97) registered in womens' health service and in family practice in the years 1995-2012 in Croatia

Godina	DŽŽ	DŽŽ	DŽŽ	OM	OM	DŽŽ + OM
1995.	609.374	36.326	6,0	22.412	38,2	58.738
1996.	606.145	46.104	7,6	23.266	33,5	69.370
1997.	603.177	49.260	8,1	24.730	33,42	73.990
1998.	591.646	52.456	8,86	25.092	32,36	77.548
1999.	579.595	56.358	9,72	26.171	31,71	82.529
2000.	619.637	59.798	9,65	26.698	30,87	86.496
2001.	204.818*	1.468	0,72	26.828	94,81	28.296
2002.	707.542	74.643	10,55	26.756	26,39	101.399
2003.	758.923	72.750	9,56	26.833	26,94	99.583
2004.	707.667	72.853	10,29	26.967	27,02	99.820
2005.	779.907	73.139	9,38	23.543	24,35	96.682
2006.	800.987	85.647	10,69	21.196	19,84	106.843
2007.	827.036	80.872	9,78	19.074	19,08	99.946
2008.	756.601	75.925	10,03	11.379	13,03	87.304
2009.	730.050	74.139	10,16	7.626	9,33	81.765
2010.	776.281	85.226	10,98	6.130	6,71	91.356
2011.	1.052.844	125.927	11,96	5.263	4,01	131.190
2012.	783.164	94.646	12,1	4.108	4,2	98.754

*Stvaran, ali neočekivani podatak

Koliko žena u nas uzima HNL?

U dostupnoj literaturi ne postoje podaci o tome koliki broj žena u Hrvatskoj koristi HNL, a posebice nedostaju podaci koji bi govorili o ulozi liječnika obiteljske medicine (LOM). Indirektan uvid u veličinu ovog problema pokušali smo dobiti iz rutinski prikupljenih podataka. Iz Hrvatskih zdravstveno-statističkih ljetopisa prikupljeni su podaci o menopauznim poremećajima (dijagnoza N97, MKB-10) zabilježenim u djelatnosti zaštite žena (DZŽ) i u OM od 1995. do 2012. godine³². Na tablici 1. prikazani su menopauzni poremećaji (dijagnoza N97) zabilježeni u DZŽ i u OM u RH od 1995-2012.

Menopauzni poremećaji su obuhvaćali od 6-12% sveukupnog pobola zabilježenog u DZŽ u periodu od 1995. do 2012. godine. Neovisno o činjenici postojanja specifične djelatnosti zaštite žena i LOM su bili aktivno uključeni u rješavanje ovog problema. Čak 38% od ukupnog broja slučajeva menopauzalnih poremećaja u 1995. zabilježeno je u OM, da bi u 2012. godini postotak opao na 4,2%.

U promatranom periodu, broj zabilježenih menopauzalnih poremećaja u DZŽ je dvostruko porastao, od 36 326 slučajeva u 1995. godini na 94 646 u 2012. godini. Najveći je bio u 2011. godini s

125 927 zabilježenih slučajeva. U OM je situacija bila drugačija. Do 2006. godine broj slučajeva je bio relativno stabilan (oko 25 000 godišnje), da bi nakon tog perioda naglo opao na 4 108 slučaj u 2012. godini.

Teško je reći koliki udio pacijentica kod kojih je dijagnosticiran menopauzalni poremećaj je uzimao HNL. Međutim, podaci iz izvještaja o potrošnji lijekova, Agencije za lijekove i medicinske proizvode ukazuju na činjenicu da su spolnih hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, a među njima vjerojatno i pripravci koji se koriste kao NHL, često propisivani (33). Na tablici 2 prikazana je potrošnja ovih pripravaka u periodu od 2005. do 2012. godine. U 2005. godini spolne hormone i ostale pripravke koji djeluju na spolni sustav uzimalo je 22.780 žena, a u 2012. godini je taj broj opao na 8.660 žena. Na te pripravke su utrošena i znatna novčana sredstva, npr. 79,342.813 kuna u 2007., a 63,143.186 kuna u 2012. godini. Ipak, uočava se pad potrošnje ovih lijekova, izražene u DDD/1000/dan, s 12. mjesta u 2005. na 25. mjesto u 2012. godini. Sličan pad je uočen kada je u pitanju novčana potrošnja, sa 16. mjesta u 2005. godini, na 24. mjesto u 2012. godini. Premda nije jasno koliki je tu bio udio HNL, oni su sigurno sudjelovali u općem padu potrošnje spolnih hormona.

Tablica 2. Potrošnja spolnih hormona i ostalih pripravaka koji djeluju na spolni sustav (u DDD/1000/dan i u kunama) u RH od 2005. do 2012.

Table 2. Usage of sex hormones and allied substances in Croatia in 2005-2012

Godina*	DDD/1000/dan	Rang**	Troškovi - Kn	Rang
2005.	22,78	12	65,758.008	16
2006.	7,52	19	69,129.368	19
2007.	16,40	16	79,342.813	16
2008.	14,46	16	66,305.087	19
2009.	12,81	18	59,622.841	24
2010.	9,98	23	68,372.937	22
2011.	10,71	22	68,876.789	23
2012.	8,66	25	63,143.186	24

*Nema podataka o potrošnji prije 2005. godine

**Mjesto na ljestvici najviše propisivanih skupina lijekova

Teško je reći je li pad u broju menopauzних dijagnoza zabilježen u OM i sveukupni trend pada u potrošnji spolnih hormona posljedica novijih spoznaja o vrlo selektivnoj primjeni HNL. Ako i je, onda je prisutan samo u OM, ali ne i u DZZ. U toj djelatnosti je broj zabilježenih dijagnoza menopauzних poremećaja rastao do 2011. godine. Budući da su ovi rezultati temeljeni na rutinski, a ne ciljano prikupljenim podacima, potreban je oprez u zaključivanju. Odnosno, potrebna su dodatna, ciljana istraživanja ako se želi imati detaljan uvid u ovu problematiku.

Zaključak

- Korištenje HNL prema sadašnjim spoznajama donosi više štete nego koristi.
- U Hrvatskoj se i dalje, izgleda, pripravnici za HNL previše propisuju.
- Propisivanje HNL treba bitno suziti u opsegu (samo za izrazito jake postmenopauzne tegobe - individualni pristup) i u vremenu (nekoliko mjeseci do godinu dana).

Literatura

1. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Dostupno na: <http://canadiantaskforce.ca/guidelines/all-guidelines>. Posjećeno 24.10.2013.
2. Wathen CN, Feig DS, Feightner JW, Abramson BL, Cheung AM, and the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ, 2004; 170(10) Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1030756>. Posjećeno 24.10.2013.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Dostupno na: www.uspreventiveservicestaskforce.org. Posjećeno 24.10.2013.
4. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. Ann Intern Med 2012;157:104-13.
5. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143. Posjećeno 24. 10. 2013.
6. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral hormone therapies help reduce the frequency and severity of hot flushes and sweats caused by menopause. Dostupno na <http://summaries.cochrane.org/CD002978/oral-hormone-therapies-help-reduce-the-frequency-and-severity-of-hot-flushes-and-night-sweats-caused-by-menopause.#sthash.H3IPCS2G.dpuf>. Posjećeno 24. 10. 2013.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML i sur. 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.
8. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: systematic review to update the 2002 and 2005 U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. Evidence synthesis No. 93. AHRQ Publication No. 12-05168-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97827/>. Posjećeno 27. 10. 2013.
9. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R i sur. WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA. 2008;299:1036-45.
10. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL i sur; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2006;166:357-65.

11. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL i sur; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34.
12. Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:211-7.
13. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE i sur; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113:2425-34.
14. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS i sur; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80.
15. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D i sur; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289:3243-53.
16. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M i sur. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:476-86.
17. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS i sur. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-58.
18. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC i sur. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293:330-9.
19. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C i sur. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293:935-48.
20. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, Ensrud KE, Pinkerton J, Wallace R i sur. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2005;106:946-52.
21. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W i sur. HERS Research Group. 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.
22. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G i sur. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006;49:459-68.
23. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, Shikany JM, Schoen RE, Stefanick ML i sur. Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2609-18.
24. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE i sur. Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1243-51.
25. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M i sur. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1739-48.
26. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM i sur. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women —2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243-62.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 420, November 2008: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol*. 2008;112:1189-92.

28. American Academy of Family Physicians. Hormone replacement therapy. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2005. Dostupno na <http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/exam/hormonereplacement.html> on 22 May 2012. Posjećeno 23. 10. 2013.
29. de Vries CJ, Eekhof H, Engel HF, Opstelten W, Burgers JS. Summary of the Dutch College of General Practitioners' (NHG) practice guideline 'The menopausal transition'. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A5326.
30. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19:257-71.
31. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. Dostupno na: <http://www.thebms.org.uk/publicdownloads/HRT%20guidelines%2021%20May%202013.pdf>. Posjećeno 03.10. 2013.
32. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi od 1995. do 2012. godine. Zagreb: HZJZ, 2012. Dostupno na <http://www.hzjz>. Posjećeno 13. 11. 2013.
33. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvještaji o potrošnji lijekova od 2004. do 2012. godine. Dostupno na: www.halmed.hr. Posjećeno 18. 1. 2014.