

# Uued seisukohad üleminekuea käsitluses

Maie Väli<sup>1</sup>

Klimakteeriumi ajal tekkivad muutused naise organismis võivad oluliselt mõjutada elukvaliteeti. Artiklis on kirjeldatud menopausi tekke vanust mõjutavaid tegureid ja eri tüüpi muutusi naise organismis üleminekueas, k.a hormonaalseid muutusi, kliinilisi sümptomeid nagu kuumahood ja muutused urogenitaaltraktis ning tutvustatud klimakteeriliste vaevuste leevendamise võimalusi. Põhjalikumalt on käsitletud medikamentooset ravi, hormoonasendusravi näidustusi ja vastunäidustusi ning seda, kuidas valida raviskeemi. Artiklis on kirjeldatud hormoonraviks kasutatavaid preparaate ning otsitud vastust ravi kestuse kohta. Mitmes juhendis on soovitatud kasutada klimakteeriliste vaevuste korral hormoonasendusravi väikseimas annuses ja võimalikult lühikest aega. Lisaks on artiklis tutvustatud, millised on vajalikud uuringud enne ravi ning ravi ajal. Käsitletud on ka hormoonasendusravi kasutamist postmenopausaalse osteoporoosi profülaktikaks ning seda raviviisi kui vähi riskitegurit. Tundes üleminekuea probleeme ja nende ravivõimalusi, on võimalik naisi aidata nii nõustamise kui ka ravimite abil.

Eesti Arst 2014;  
93(4):209–216

Saabunud toimetusse:  
22.01.2014  
Avaldamiseks vastu võetud:  
02.04.2014  
Avaldatud internetis:  
30.04.2014

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi naistekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Maie Väli  
maie.vali@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
menopaus, sümptomid, ravi

Klimakteerium ei ole haigus, kuid sel ajal tekkivad muutused naise organismis võivad oluliselt mõjutada naise elukvaliteeti. Üleminekueas hakatakse sagedamini otsima eri spetsialistidelt arstiabi. Tundes selle eluperioodi probleeme ja nende ravivõimalusi, on võimalik naisi aidata nii nõustamise kui ka ravimite abil.

2010. aastal andis Eesti Naistearstide Selts välja juhendi „Hormoonasendusravi üleminekueas“ (1), mis on paljuski ülevaateartikli aluseks.

postmenopausiks. Lisaks füsioloogilisele menopausile võib esineda ka kõrvalekaldeid normaalsest kulust, näiteks kui on tege- mist indutseeritud menopausi, enneaegne menopausi või primaarse ovariaalse puudulikkusega (vt tabel 1). Primaarse ovariaalse puudulikkuse ehk enneaegse ovariaalse puudulikkuse peamiseks põhjuseks võivad olla kromosomaalsed häired, teatud geenide mutatsioonid ja autoimmuunhaigused. Sageli jääb tegelik põhjus ebaselgeks.

## MÕISTED

Klimakteerium ehk üleminekuiga on etapp, kus ovariaalfunktsioon nõrgeneb ning vaibub lõpuks ja menstruatsioonid lõppevad. Klimakteeriumi saab jagada pre-, peri- ja varaseks

## MENOPAUSI TEKKE VANUST MÕJUTAVAD TEGURID

Menopausi ei saa käsitleda kui järsku tekkivat sündmust, vaid pigem aja jooksul toimuvat üleminekuprotsessi. Menstruaal-

Tabel 1. Menopausiga seotud terminid

Nimetus	Selgitus
Premenopaus	Menopausile eelnev periood, menstruaaltsükkel on regulaarne.
Perimenopaus	Periood vahetult enne menopausi ja esimene aasta pärast menopausi. Esinevad menopausi lähenemisele viitavad kliinilised, bioloogilised ja endokriinsed muutused. Menstruaaltsükli pikkus ning iseloom varieeruvad.
Postmenopaus	Periood, mis algab 12 kuud pärast viimast menstruatsiooni.
Varane postmenopaus	Periood 5 aastat pärast viimast menstruatsiooni.
Füsioloogiline menopaus	Menstruatsioonide lakkamine munasarjade ealiste muutuste tõttu.
Indutseeritud menopaus	Menstruatsioonide lakkamine munasarjade kirurgilise eemaldamise või kahjustamise tõttu kiiritus- ja keemiaravi tulemusel.
Enneaegne menopaus	Menstruatsioonide lakkamine enne 40. eluaastat.
Primaarne ehk enneaegne ovariaalne puudulikkus	Sageli ebaselgel põhjusel tekkiv primaarne või sekundaarne amenorröa ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) menopausaalsed väärtused.

tsükli toimuvad sageli muutused juba pärast 40. eluaastat, seda nii tsükli pikkuses kui ka regulaarsuses. Enamasti lüheneb follikulaarfaasi pikkus ning sellest johtuvalt lüheneb ka menstruaaltsükkel. Anovulaatorsed ja pikenenud tsüklid sagenevad menopausi lähenedes, mis ilmneb oligomenorröa ja düsfunktsionaalsete emakaverejooksudena. Füsioloogilise menopausi ehk viimase menstruatsiooni iga võib kõikuda 45.–55. eluaastani, mediaanväärtuseks on 51,5 aastat (2). Füsioloogilise menopausi tekkeage on suures osas geneetiliselt määratud (3). Tegemist on mitmete geenide koostoimega. Enneaegse menopausi esinemissagedus on 3–9 juhtu 1000 naise kohta, seda esineb umbes 1,1%-l euroopiidsest rassist naistel (4). See on tõenäoliselt seotud mitokondriaalse DNA polümeraas  $\gamma$  mutatsioonidega (5, 6); samas võivad selle geeni variatsioonid olla tegurid, mis määravad füsioloogilise menopausi alguse (7). Uusimaks menopausi tekkeagega ennustavaks markeriks on seerumverest määratav antimülleri hormoon, mis võimaldab ennustada menopausi teket umbes 5–6 aastat ette (8). Keskkonnategurid, sotsiaal-majanduslikud tegurid, kontratseptiivide kasutamine on väheolulised (9), erandina võib märkida, et suitsetavatel naistel võib alata menopaus keskmiselt 1,5–2 aastat varem (10).

## MUUTUSED NAISE ORGANISMIS ÜLEMINEKUEAS

### Hormonaalsed muutused

Üle 45aastaste naiste puhul võib menopausi diagnoosida, kui sekundaarne amenorröa on kestnud juba 12 kuud. Klassikaliseks hormonaalseks muutuseks on folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) kontsentratsiooni suurenemine 10–20 korda. See on tingitud inhibiini negatiivse tagasiside puudumisest FSH-le. Kaasneb luteiniseeriva hormooni (LH) kontsentratsiooni umbes 3kordne suurenemine. FSH leid  $> 40$  IU/l viitab munasarjade talitlushäirele ning on menopausi diagnostiline marker; LH määramine pole diagnostiliselt oluline. Samas pole ainuüksi vereseerumist hormoonide kontsentratsiooni mõõtmine diagnoosi kinnitamiseks piisav. Fertiilses eas hakkab munasarjade produtseeritav östradiooli tase vähenema ning domineerivaks saab östroon, mida toodetakse androstendioonist rasvkoes esineva ensüümi – aromataasi – toimel.

Androstendioon pärineb nii munasarjadest kui ka neerupealistest, menopausieas on ülekaalus neerupealise päritolu androstendioon. Östrogeenide kontsentratsioon veres on otseses seoses rasvkoe hulgaga organismis ning seda tuleb arvestada juhtudel, kui on tegemist rasvunud patsiendiga. Testosterooni tootmine neerupealistes ja munasarjades jääb püsivaks aastateks.

### Kuumahood

Tüüpilisemaks subjektiivseks kaebuseks perimenopausaalsel perioodil on mõnest sekundist kuni mõne minutini kestvad kuumahood, millega kaasneb nahapunetus ning higistamine. Sageli esineb kaebus just öösiti. Kuumahogude põhjuseks arvatakse olevat östrogeenide kõikumast tasemest tingitud kehatemperatuuri mõningane tõus (11). Tegu on termoregulatsiooni tsentraalse häirega, mille taga on tõenäoliselt noradrenergiline aktivatsioon, ent täpne mehhanism ei ole teada.

Vasomotoorseid sümptomeid esineb ca 65%-l naistest (12). On leitud, et suitsetamine suurendab vasomotoorsete sümptomite esinemissagedust, samas kui teised tegurid, sh kirurgiline menopaus, sotsiaal-majanduslik olukord, füüsiline aktiivsus, kehamassiindeks, alkoholi tarvitamine, seda ei mõjuta (13). 2014. aastal ilmunud Ameerika günekoloogide (The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) juhendi andmeil kogeb kuumahooge paari kuu jooksul perimenopausaalses perioodis 30–50% naistest ning 50–82% menopausis naistest (14). 85%–90%-l mööduvad kaebused 4–5 aasta jooksul ning kokku võivad vasomotoorsed nähud kesta 4–10,2 aastat (15). Vasomotoorsete kaebustega patsientidest kogeb 87% igapäevaselt ühel korral kuumahooepisoodi; 33% aga 10 või enam korda päevas. Enim esineb vasomotoorseid kaebusi esimesel aastal pärast menopausi algust. Konkreetse perimenopausieas oleva naise puhul pole ennustatav, kas vasomotoorsed kaebused tekivad või mitte (14).

### Muutused urogenitaaltraktis

Vaginaalsete sümptomite esinemist kaebab varasel postmenopausaalsel perioodil 30% (13) ning hilisel postmenopausaalsel perioodil kuni 47% naistest (16). On täheldatud, et vaginaalsed kaebused süvenevad erinevalt kuumahogudest vanusega. Esineda võivad tupekuivus, ebamugavus-

tunne (sügelus, kirvendus) tupes, valulikkus suguelu ajal. Põhjusena saab välja tuua vaginaalpiirkonna verevarustuse ja sekretsiooni vähenemise, kollageeni hüaliniseerumise, elastiini vähenemise ning sidekoe proliferatsiooni tupe piirkonnas. Kuna lokaalne östrogeenravi on nimetatud kaebuste puhul tõhus, võib eeldada, et vaginaalsed probleemid on ennekõike tingitud östrogeeni defitsiidist ning seotud seerumi androgeeni ja östrogeeni madala tasemega (17).

Uroloogiliste sümptomite esinemise (sh pollakisuuria, düskomfort urineerimisel, inkontinents) ja menopausi kestuse vahel korrelatsiooni ei ole täheldatud (16). Sel perioodil võivad siiski sageda uroinfektsioonid, mis on tingitud uriini pH ning bakteriaalse mikrofloora muutusest.

### Muud nähud

Teistest kaebustest võivad esineda lühiajalised mälu-, une- ja meeleoluhäired, peavalud, naha *turgor*'i vähenemine ning atroofia, juuste hõrenemine kuni alopeetsiani. Ette võib tulla südamepekslemist ja vahelööke, kehakaalu tõusu, liigese- ja lihasekaebusi, rindade valulikkust. Samas ei esine kaebusi sugugi mitte kõigil perimenopausaalses eas naistel. Muutuda võib lipiidide kontsentratsioon veres: triglütseriidide tase tõuseb; HDL-i ja kolesterooli kontsentratsioon väheneb ning LDL-i kontsentratsioon suureneb. Luukoe mass väheneb ja mikroarhitektuur häirub (luurakkudevahelisse tihedasse kiudude võrgustikku tekivad tühimikud) ning suureneb luuresorptsioon.

### DIFERENTSIAALDIAGNOOS

Enne klimakteerilise sündroomi diagnoosimist peab läbi mõtlema teised võimalikud põhjused, mis võivad anda analoogset kliinilist leidu. Perimenopausaalses eas patsiendi vasomotoorsete sümptomite analüüsil on oluline hoolikas anamnees. Välistama peab hüpertüreooosi, rosaatsea, allergilised reaktsioonid mõnele toiduainele või kosmeetikavahendile, feokromotsütoomi, *dumping*-sündroomi, kartsinoidi, aga ka liigse alkoholi joomise. Ravimitest võivad kuumahooge põhjustada mitmed vererõhuravimid, näiteks kaltsiumikanali blokaatorid, AKE inhibiitorid, samuti nitropreparaadid, selektiivsed östrogeeni retseptori modulaatorid ehk SERM-id (tamoksifeen, raloksifeen), vankomütsiin,

aromataasi inhibiitorid, gonadoliberiini (GnRH) agonistid, antiöstrogeenid. FSH kontsentratsiooni määramine on soovitatav juhtudel, kui tekib kahtlus, kas kaebused on tekkinud seoses üleminekuaastatega või muude põhjuste tagajärjel. FSH tase üle 30 IU/ml viitab menopausiea saabumisele. Kui esinevad vaginaalsed kaebused, siis tuleb günekoloogilisel läbivaatusel välistada pahaloomulised muutused, prekantseroossed seisundid (*lichen sclerosus*), infektsioonid (sh seeninfektsioonid), psoriaas, allergilised reaktsioonid ja traumad.

## KLIMAKTEERILISTE VAEVUSTE LEEVENDAMISE VÕIMALUSED

### Medikamentoosne ravi

Klimakteeriliste vaevuste vähendamiseks võib kasutada nii süsteemset kui ka lokaalset hormoonasendusravi (HAR). Sümptomite leevendamiseks või ka preventiivsetel näidustustel kasutatakse süsteemset östrogeenravi või östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni. Lokaalse HAR-i korral manustatakse östrogeene vaginaalselt ning sel juhul on süsteemne toime minimaalne (17).

### HAR-i näidustused

Sümptomaatilise HAR-i näidustuseks on

- 1) vasomotoorsed häired ja neist põhjustatud kaebused,
- 2) kuse- ja/või suguelundite talitlusest tingitud kaebused,
- 3) menstruaaltsüklihäired perimenopausis.

Preventiivseteks HAR-i absoluutseteks näidustusteks on ovariaalne düsgenees, primaarne ja sekundaarne enneaegne menopaus. Suhteliseks HAR-i näidustuseks on osteoporoosi riskitegurite esinemine ja osteopeenia (14).

### Vastunäidustused HAR-iks

HAR on vastunäidustatud rinnanäärmevähi või selle kahtluse korral, samuti teiste östrogeenist sõltuvate pahaloomuliste kasvajatate korral. HAR-i ei tohi kasutada venoosse ega arteriaalse trombemboolia korral. Vastunäidustusteks on ravimata hüpertensioon, aktiivne maksahaigus, nahahilisporfüüria, rasedus ja imetamine ning ebaselge põhjusega veritsus suguteedest. Loetletud vastunäidustustega tuleb arvestada süsteemse HAR-i määramisel,

paiksele östrogeenravile vastunäidustusi (v.a ülitundlikkus) ei ole (18).

## Uuringud enne ravi ning ravi ajal

HARi tuleb üldjuhul alustada üleminekuea kaebuste ilmnemisel juhtudel, kui kaasuv elukvaliteedi halvenemine on suurem HARiga kaasnevatest individuaalsetest riskidest. Ravi kestus sõltub näidustusest ja sellele ei seata piiranguid. Siiski soovitakse HARi kasutada lühiajaliselt võimalike terviseriskide tõttu.

Patsiendi ravieelsel läbivaatusel peab hindama tervist üldiselt ning pöörama tähelepanu anamneesile, sh perekondlikule anamneesile. Günekoloogilisel läbivaatusel peab tegema emakakaela onkotsütoloogilise uuringu (PAP-test), kui seda viimase 2 aasta jooksul tehtud ei ole. HARi ajal peab patsiendi tervist kontrollima kord aastas. Kontrollima peab rindu enne ravi alustamist ning mammograafia on soovitatav teha 2 aasta tagant.

Pidevat kombineeritud HARi saavatel patsientidel tekib esimesel 3–6 ravikuul sageli vereeritus tupest, mis aga uuringuid ei vaja. Vaagnaeraldite ultraheliuuring on vajalik juhtudel, kui veritsus püsib, on rohke või pidev. Ultraheliuuringu peab tegema, kui kaua pidevat ravi saanud patsientidel tekib veritsus esimest korda. Tsüklilist HARi saavatel patsientidel vajavad täpsemat uurimist ka tsüklilised vereeritused (14).

## Raviskeemi valik

Ravimi valik sõltub sellest, kas ravi alustatakse peri- või postmenopausaalses perioodis.

Perimenopausis, kui esinevad menstruaatsioonitsükli häired, kasutatakse progestageene. Vasomotoorsete sümptomite ja menstruaatsioonitsükli häirete korral peaks kasutama HARi sekventsiaalset ehk tsüklilist kombineeritud ravi, s.t östrogeenile lisatakse 10–14 päeva jooksul progestageeni. Selline raviskeem tagab regulaarsed menstruaatsioonitaolised vereeritused. Kui lisaks on vajalik ka rasestumisvastane toime, siis peaks kasutama kombineeritud hormonaalset kontratseptsiooni (eelistatult väikse östrogeeniannusega).

Postmenopausis eelistatakse pidevat kombineeritud HARi, s.t progestageen on lisatud östrogeenile pidevalt kogu tsükli vältel ilma pausideta. Sellise raviskeemi korral regulaarseid vereeritusi ei ole.

Tsükliliselt ravilt pidevale minnakse üle, kui patsient on üle 50 aasta vanune, samuti kui tsüklilise HARi ajal on olnud regulaarsed vereeritused ilma tsükliliste veritsusteta. Pidevale ravile minnakse ka siis, kui patsiendil ei olnud tsüklilise HARi ajal vereeritust.

Östrogeenravi ilma progestageenita kasutatakse naistel, kellel emakas puudub. Naistel, kellel on emakas, tohib kasutada ainult progestageeniga kombineeritud hormoonravi (18).

## Hormoonraviks kasutatavad preparaadid

Hormoonraviks kasutatakse naturaalseid östrogeene (östradiol, östroon või konjugeeritud ekviinöstrogeenid). Sünteetilised östrogeenid (etinüülöstradiol) ei sobi hormoonraviks, küll aga premenopausaalseks kontratseptsiooniks kombinatsioonis progestageenidega. Eelistada tuleb väikseima toimiva östrogeeniannusega preparaate.

Kuumahooge leevendab eelkõige preparaatides sisalduv östrogeen ning efekti tugevus seondub annuse suurusega. Standardiks peetakse 1 mg suukaudset östradioli või sellega ekvivalentset annust. Soovitatavad päevased algannused suukaudsetel ravimitel on 0,5–1 mg 17β-östradioli või 0,3–0,45 mg konjugeeritud ekviinöstrogeene. Transdermaalse manustamisviisi korral on annuseks 25–37,5 µg östradioli plaastrina või 0,5 mg geelina, intranasaalsel manustamisel on doosiks 150 µg. Esmased tulemused on oodatavad 2–4 nädala vältel. Peamisteks kõrvaltoimeteks on rindade hellus ning düsfunktsionaalsed veritsused urogenitaaltraktist. Väiksema annuse korral ei pruugi efekt saabuda või saabub pikema aja järel, kuid ka kõrvaltoimeid on vähem. Sümptomeid tuleb uuesti hinnata 8–12 nädalat pärast ravi algust ning vajaduse korral annust või manustamisviisi korrigeerida. Umbes 10% patsientidest võib vajada suuremat annust.

Vasomotoorsete sümptomite raviks võib kasutada gestageenpreparaate, kuid neil on rohkem kõrvaltoimeid. Gestageenide pikaajaline ohutus ei ole tõestatud.

Kõige sagedamini kasutatakse progestageene koos östrogeenraviga, et ära hoida endomeetriumi hüperplaasiat ja kartsinoomi. Piisava antiproliferatiivse efekti saavutamiseks lisatakse progesteriini.

tageene vähemalt 10–14 päeva jooksul ühes tsükliis.

Testosteroonil vasomotoorsete kaebuste korral mõju ei ole, küll aga suureneb võimalike ebasoovitavate kõrvaltoimete hulk (19).

Urogenitaaltrakti kaebuste leevendamiseks tasub mõelda lokaalsele hormoonravile, seda enam, kui patsiendil on ainult vaginaalsed kaebused või kui need süsteemse ravi foonil püsivad. Lokaalne ravi on eelistatud süsteemse HARi puhuste raskete kõrvalnähtude korral, samuti juhul, kui süsteemne HAR on vastunäidustatud. Lokaalne ravi on tõhus 80–100%-l juhtudest (20, 21), seejuures on seerumi östrogeeni kontsentratsiooni suurenemine veres minimaalne. Ka ei nõua lokaalne monoterapia östrogeeniga raviskeemi gestageenpreparaadi lisamist, et vältida endomeetriumi hüperplaasiat. Suuredoosilise lokaalse ravi puhul on ka seerumi östrogeeni kontsentratsioon suurem, mis omakorda võib põhjustada kõrvalnähtusid (22). Vaginaalsete kaebuste korral, kui vasomotoorsed kaebused pole juhtivad, tuleb eelistada alati lokaalset östrogeenravi. Lokaalseks raviks peetakse ka progestageeni sisaldavat hormoonspiraali, mis väldib endomeetriumi paksenemist östrogeenravi ajal.

### Ravi kestus

Ravivajadust tuleb igal aastal uuesti hinnata ning kaaluda annuse vähendamist. Ravi jätkamise vajadust saab määrata selle järgi, kas ravi katkestamisel sümptomid taastuvad. Teadma peaks ka seda, et osteoporoosi profülaktikaks on efektiivne ainult pikaajaline ravi. Kuse- ja suguelundite atroofia sümptomite raviks võib vajalikuks osutuda pikaajaline lokaalne östrogeenravi (17).

Soovitav on kasutada HARi 50–60 aasta vanuses. Samas kui patsient on ka 65aastane või vanem, et tähenda see kohe ravi katkestamist (14), kuna osal patsientidel esineb kuumahooge pikema ajaperioodi vältel.

### HAR postmenopausaalse osteoporoosi profülaktikaks

HAR postmenopausaalse osteoporoosi profülaktikaks ja ravis on vajalik, kui regulaarne füüsiline koormus, piisav kaltsiumitarbimine ja normaalne D-vitamiinisaldus on osutunud ebapiisavaks ning luumass on alla 1 standardhälbe normist väiksem. Soovitav on sel juhul alustada ravi 3 aasta

jooksul pärast menopausi: mida varem ravi alustada, seda suurem on tõenäosus vältida luumassi vähenemist. Osteoporoosi seisukohast on soovitatav ravi jätkata 10–15 aastat. Väiksedoosiline HAR hoiab varajases postmenopausaalses eas naistel ära luumassi vähenemise lülisamba ja reieluukaela piirkonnas. Standardannuses HAR vähendab lisaks luumurruriski lülisamba, reieluukaela ja randmepiirkonnas. HAR võib olla esimene etapp eluaegses osteoporoosi raviprogrammis, millele võivad järgneda selektiivsete östrogeeni retseptorite modulaatorite ja/või bifosfonaatide kasutamine.

Selektiivsed östrogeenireseptori muundajad (SERM) on sünteetilised steroidid, millel on nii östrogeenne kui ka antiöstrogeenne toime. Nende mõju on eri rakkudele erinev. Ideaalne SERM-aine hoiaks ära luu hõrenemise ning kaitseks südame- ja veresoonkonna haiguste eest, takistades samal ajal rinnanäärme ja emaka limaskestas proliferatsiooni. Osteoporoosi profülaktikaks on SERM-ainetest kõige paremat toimet täheldatud raloksifeenil. Sellega ei saa siiski ravida kõiki üleminekuea sümptomeid: osal kasutajatest tekivad kerged kuumahood.

Tiboloon (Livial) on noretisterooni derivaat, millel on östrogeeni, progesterooni ja androgeeni toimed. See ravib üleminekuea sümptomeid niisama hästi kui östrogeen ega mõju rinnanäärmetele või emaka limaskestale. Tiboloon suurendab ka luude tihedust. Lisaks on tal androgeeni toimel meeleolu ja seksuaalset aktiivsust parandav mõju. Vere lipiididesse ei ole tibolooni toime nii positiivne kui östrogeenil.

### Mittehormonaalsed preparaadid üleminekuea vaevuste leevendajana

Vasomotoorseid kaebusi on patsientide hinnangu alusel leevendanud ka taimsed preparaadid ja mittehormonaalsed ravimid. Sojapreparaatide ravitoime üksikud uuringud viitavad kaebuste leevendumisele, kuid topeltpimedate uuringute alusel on need kasutatud (13). Fütoöstrogeenide toime põhineb seostumisel östrogeenireseptoriga, mistõttu sarnanevad nii soovitud toime kui ka mittesoovitud kõrvaltoimed östrogeenraviga (23). 2014. aasta ACOG juhendis on välja toodud, et fütoöstrogeenide toime vajab veel põhjalikumaid uuringuid. Urogenitaaltrakti kaebuste korral fütoöstrogeenidel ravitoime puudub.

Mittehormonaalsetest ravimitest on kasutusel olnud närvisüsteemi mõjutavad vahendid. Varem on kasutatud nii serotoniini kui ka serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI ja SNRI), kuid FDA (USA Ravimi- ja Toiduamet) 2014. aasta andmeil on SSRIdest ainult paroksetiin vasomotoorsete kaebuste heakskiidetud leevendaja. Gabapentiini ja klonidiini kõrvaltoimed on sedavõrd häirivad, et need on leidnud vähe kasutamist. Kumbagi neist preparaatidest pole ka vasomotoorsete sümptomite ravis FDA kinnitanud (14).

Urogenitaaltrakti kaebuste puhul on mittehormonaalsetest preparaatidest ainsana leidnud tõendus põhjal kasutamist ospemifeen ja seda düspareuunia puhul (24).

## HAR kui vähi riskitegur

Vastandamata östrogeenravi kasutamine suurendab endomeetriumi hüperplaasia ja endomeetriumi vähi riski (vrd vastandatud teraapia – östrogeen koos progestiiniga). Statistiliste andmete põhjal areneb ühel patsiendil üheksast süsteemse östrogeenravi foonil 3 aasta vältel endomeetriumi atüüpiline hüperplaasia ja see on prekantseroosne muutus. Kombineeritud östrogeenprogestiini korral ei erinenud endomeetriumi prekantseroossete muutuste esinemissagedus võrreldes platseebogrupiga (19, 25, 26). Seetõttu on oluline samaaegne gestageeni tarvitamine. Östrogeen monoterapiana on sobilik vaid juhtudel, kui emakas on eemaldatud.

Ravi ajal on vaja teada, et vastandamata HAR suurendab rinnanäärmekeha tihedust 5%, tsükliline HAR 15% ning kombineeritud HAR 30%. Rinnanäärmekeha tiheduse suurenemine võib vähendada mammograafilise uuringu tundlikkust (27).

Rinnanäärmevähi risk suureneb üle 5 aasta kestva hormoonasendusravi korral. Kombineeritud ravi puhul on rinnanäärmevähi risk absoluutne suurenemine kuni 4 lisajuhtu 1000 naiste kohta 5 raviasasta jooksul (28–31).

WHI (*Women's Health Initiative*) uurimustulemuste alusel võib öelda, et munasarjavähi esinemissagedus kombineeritud süsteemset HARi saaval patsientidel võrrelduna platseebogrupiga oluliselt ei erinenud (26). Kui kasutati ainult östrogeeni sisaldavat HARi, ei antud WHI uuringus teada ühestki munasarjavähi juhust. Samas on teiste uuringute põhjal ilmnenu, et

östrogeenravi saaval patsientidel suurenes platseebogrupiga võrreldes munasarjavähi risk. Üldine risk kumuleerus, mida pikemalt süsteemset östrogeenpreparaati tarvitati, ja vähenes, kui patsiendid lõpetasid ravimi tarvitamise (32–35).

Kolorektaalse vähi esinemissagedus kombineeritud HARi foonil vähenes WHI uuringus (26). Ent kui kolorektaalse paikmega vähk siiski sedastati, oli see suurema tõenäosusega metastaseerunud lümfisõlmedesse või naaberelunditesse (36, 37). Ainult östrogeenravi saaval patsientidel WHI andmete toetudes kolorektaalse vähi esinemissageduse muutust võrreldes ravi mittesaavate patsientidega ei sedastanud. Teiste uuringute kohaselt vähenes kolorektaalvähi esinemus östrogeenravi saaval patsientidel võrrelduna platseebogrupiga (38).

Nii kombineeritud HARi kui ka ainult östrogeenravi saaval patsientidel ei suurenenud ei nahavähi (39) ega kopsuvähi (40) risk võrrelduna HARi mittesaavate patsientidega.

## HARi teised riskid ja kõrvaltoimed

WHI uuringutulemustest johtuvalt on soovimatute kõrvaltoimete võimalus suurem östrogeeni ning gestageeni samaaegse kasutamise korral (18, 41). Östrogeenidest tingitud võimalikeks kõrvaltoimeteks on iiveldus, kehakaalu tõus, veepeetus, rindade tundlikkus, migreenihoogude sagenemine, sapikivitõbi, rohkenenud eritis emakakaelast ja suurenenud krambivalmidus jalgades. Progestiini preparaadid võivad põhjustada peavalu, väsimust ja düsfooriat. Gynekoloogilistest probleemidest võivad tekkida rindade hellus, libiido langus, düsfunktsionaalsed veritsused urogenitaaltraktist, tupe kuivus ja atroofia. Testosteroon aga suurendab aknet, hirsutismi, seborröad, hääletämbri muutust, HDL-kolesterooli vähenemist, isu ja kehakaalu tõusu.

Esimestel HARi kasutusaastatel sageneb venoosse tromboembolia 1,2–2,9% (42) ning suureneb ka ajuinfarkti (43) ja kardiovaskulaarsete haiguste risk (44). Varases postmenopausis on riski suurenemine väiksem, mida hiljem pärast loomulikku või indutseeritud menopausi HARi alustatakse, seda suurem on riski kasv (45).

## Vastuseta küsimused

Üheseid vastuseid kõigile küsimustele ei ole. Näiteks on seni vaieldav, kui kaua kasutada

Tabel 2. ACOG soovitused menopausaalsete kaebuste leevendamiseks (14)

Tõenduspõhisuse klass	Soovitused
A – head või tõenduspõhised soovitused	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasomotoorsete sümptomite puhul on östrogeenravi või kombineeritud östrogeen-progestiini kõige tõhusam.</li> <li>Kasutada väikseimat efektiivset hormoonpreparaatide annust võimalikult lühikese ajaperioodi vältel.</li> <li>Süsteemselt kasutatavad östrogeenid põhjustavad väikeste ja üliväikeste annuste korral vähem kõrvaltoimeid kui standarddoosis tarvitatavad östrogeenid.</li> <li>Süsteemse kombineeritud HARiga kaasneb suurem risk trombemboolia ning rinnavähi tekkeks.</li> <li>Kui atroofiline vaginiit on ainus kliiniline leid, siis eelistada lokaalset östrogeenravi.</li> <li>Mittehormonaalsetest ravimitest on soovituslikuks vasomotoorseid kaebusi leevendamiseks paraksetiin ja düspareunia leevendamiseks ospemifeen.</li> </ul>
B – piiratud või mittetäieliku tõenduspõhisusega soovitused	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ainult progestiini sisaldavate preparaatide, testosterooni, bioidentsete hormoonide, fütoöstrogeenide ja taimsete preparaatide kasutamine ei ole näidanud head efekti kliimakteriliste vaevuste leevendamiseks</li> </ul>
C – eksperdiarvamustel põhinevad soovitused	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormoonasendusravi jätkamisel lähtuda iga patsiendi puhul individuaalsetest riskidest ning kasu ja kahju suhtest.</li> </ul>

HARi. Ei osata ka öelda, kas on vahet, millist raviviisi kasutada, kui kuumahood tekivad pärast 60. eluaastat, ja kas on näidustatud HAR või pigem mittefarmakoloogiline raviviis. Pole ka selge, kas mõni raviviis (suukaudne, transdermaalne) on vähem riskantne kui teised.

2013. aasta BMSi (British Menopause Society) ja WHC (Women’s Health Concern) soovitusel on järgmised vastused: WHI uuringu kohaselt suurendab pikaegne (≥ 5 aastat) kombineeritud hormoonasendusravi kardiovaskulaarsete haiguste, ajuinfarkti ja rinnavähi riski, aga kolorektaalse vähi ja osteoporoosi risk vähenevad. Üle 5 aasta kestev kombineeritud hormoonasendusravi pole üldjuhul näidustatud (46).

Uuringuid, mis annaksid ülevaate pika-aegsetest riskidest, on vähe ning need on vasturääkivad. Konsensusele on jõutud, et alla 60 aasta vanustel naistel, kellel on menopaus kestnud kuni 10 aastat, ületavad hüved riske. Kui siiski alustatakse esmast hormoonasendusravi pärast 60. eluaastat, tuleks valida väikseima võimaliku doosiga preparaat. Üle 60aastastel patsientidel, kelle ainsaks riskiks on osteoporoosilised muutused, näidustus hormoonasendusravi alustada puudub.

Viimased, äsja ilmunud ACOG tõenduspõhised soovitused kliimakteriliste vaevuste vähendamiseks on esitatud tabelis 2.

## KOKKUVÕTE

Kui patsient pöördub arsti poole kliimakteriliste kaebustega, mis ta elukvaliteeti subjektiivselt halvendavad, siis tuleb enne HARi alustamist arvestada individuaalseid hüvesid ja ohte. Patsiendile tuleb selgitada, et vasomotoorsed kaebused vähe-

nevad enamasti ajapikku, aga vaginaalsete kaebused süvenevad vanusega. Mitmes juhendis on soovitatud kasutada kliimakteriliste vaevuste korral hormoonasendusravi väikseimas annuses ja võimalikult lühikest aega. Oluline on patsiendile selgitada tervisliku elustiili tähtsust.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artikliga.

## SUMMARY

### Novel standpoints in menopause management

Maie Väli<sup>1</sup>

Changes arising in the female organism during menopause can significantly affect also quality of life. The article addresses the factors determining the age of onset of menopause and different type of changes in the female organism, including hormonal changes as well as clinical symptoms, e.g. hot flushes and alterations in the urogenital tract. Possibilities of relieving climacteric complaints are introduced. Medical treatment and indications and contraindications for hormone replacement therapy, as well as the choice of the treatment scheme are discussed in more detail. Preparations used for hormonal treatment are described. The issue of the duration of treatment is studied. Several guidelines recommend application of hormone replacement therapy in the case of menopausal complaints in as low dose and during as short period as possible. In addition, the article identifies necessary

<sup>1</sup> Women’s Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maie Väli [maie.vali@kliinikum.ee](mailto:maie.vali@kliinikum.ee)

Keywords: menopause, symptoms, treatment

investigations prior to and during treatment. Also use of hormone replacement therapy for prevention of postmenopausal osteoporosis as a risk factor for cancer is discussed. The knowledge of the problems associated with menopause and their treatment options could help women through counselling and through prescribing medications.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Karro H, Veerus P, Laanpere M. (Koostajad). Hormoonasendusravi üleminekueas. <http://www.ut.ee/ARNS/Juhendid/Hormoonasendusravi.pdf> (vaadatud 03.02.2014).
2. Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn ER, Plantinga P. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol* 1997;145:124–33.
3. de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, et al. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 2001;16:2014–8.
4. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003;18:199–206.
5. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$  mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet* 2004;364:875–82.
6. Pagnamenta AT, Taanman JW, Wilson CJ, et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma. *Hum Reprod* 2006;21:2467–73.
7. Stolk L, Perry JRB, Chasman DI, et al. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways. *Nat Genet* 2012;44:260–8.
8. Tehrani FR, Shakeri N, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. Predicting age at menopause from serum antimüllerian hormone concentration. *Menopause* 2011;18:766–70.
9. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: A twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1875–80.
10. Mendes PH, Faerstein E, Junger WL. Does menopause start earlier in smokers? Evidence from the Pró-Saúde Study. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2013;13. DOI:org/10.1590/S1519-38292013000400008.
11. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117–25.
12. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation mographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463–73.
13. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence report/technology assessment no. 120. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, March 2005. (AHRQ publication no. 05-E016-2).
14. Management of menopausal symptoms. Practice Bulletin No. 141. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:202–16.
15. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:52–86.
16. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351–8.
17. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman: the importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983;249:2195–8.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
19. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7.
20. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:85–92.
21. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 Beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine

- estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156–61.
22. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–7.
23. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: What works, what does not. *J Women's Health* 2005;14:634–49.
24. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahlstrom T, Ylikorkkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;83:137–42.
25. Weidnerpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency estrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1824–8.
26. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48.
27. Fiorica JV. Mammographic breast density and hormone replacement therapy. *J Menopausal Medicine* 2002;10:1–5.
28. Anderson GL, Clebowski RT, Aragaki AK, et al. 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.
29. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
30. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573–87.
31. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243–53.
32. Beral V. Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703–10.
33. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *BJC* 2007;96:151–6.
34. Hildebrand JS, Gapstur SM, Feigelson HS, et al. Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen. *Internat J Cancer* 2010;127:2928–35.
35. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:334–41.
36. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991–1004.
37. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574–82.
38. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2835–41.
39. Tang JY, Spauhurst KM, Chlebowski RT, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: women's health initiative randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1469–75.
40. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. 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.
41. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651–62.
42. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;10:1227–31.
43. Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, et al. Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease. *Neurology* 2009;72:125–34.
44. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
45. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping, randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036–45.
46. Panay N, Hamoda H, Arya R, et al. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2013;19:59–68.