

## هورمون درمانی بعد از یائسگی: مزایا و معایب

دکتر فریده اخلاقی<sup>۱</sup>، دکتر مریم ذاکری حمیدی<sup>۲\*</sup>، دکتر زهره خاکبازان<sup>۳</sup>

۱. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دکترای بهداشت باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران.
۳. دکترای بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۶/۵

## خلاصه

**مقدمه:** هورمون درمانی به طور گسترده ای جهت کنترل علائم یائسگی، پیشگیری و درمان بیماری قلبی عروقی، استئوپروز و زوال عقل در زنان مسن استفاده می شود. مطالعه حاضر با هدف شناسایی اثرات طولانی مدت هورمون درمانی بر مشکلات یائسگی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه به صورت مروری با جستجوی ۲۵ مقاله مرتبط در مورد هورمون درمانی بعد از یائسگی طی سال های ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۰ صورت گرفت. جستجو در پایگاه های اطلاعاتی ISI Web of Science، Up to date و Scopus با استفاده از کلیدواژه هایی نظیر یائسگی، هورمون درمانی، عوارض هورمون درمانی، استروژن و پروژسترون انجام گرفت. معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل درج واژه های مورد جستجو در بخش عنوان یا کلیدواژه های مقالات بود. مقالات با داده های ناقص و مقالاتی که تنها چکیده آن ها در دسترس بود از مطالعه خارج شدند.

**یافته ها:** در زنان نسبتاً سالم، هورمون درمانی ترکیبی مداوم به میزان قابل توجهی خطر ترومبوآمبولیسم وریدی یا حوادث کرونری، سکته، سرطان پستان و بیماری کیسه صفرا را افزایش می دهد. هورمون درمانی طولانی مدت با استروژن تنها به میزان قابل توجهی خطر سکته و بیماری کیسه صفرا را افزایش می دهد. به طور کلی، تنها فواید مهم هورمون درمانی، کاهش بروز شکستگی ها و سرطان کولون با مصرف طولانی مدت می باشد.

**نتیجه گیری:** هورمون درمانی برای درمان معمول بیماری مزمن اندیکاسیون ندارد. نیاز به شواهد بیشتر در زمینه بی خطر بودن هورمون درمانی جهت کنترل علائم یائسگی وجود دارد. تصور بر این است که مصرف کوتاه مدت هورمون برای زنان سالم جوان تر، نسبتاً بی خطر باشد.

**کلمات کلیدی:** استروژن، استروژن و پروژسترون، هورمون درمانی، یائسگی.

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مریم ذاکری حمیدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران. تلفن: ۰۱۹۱-۲۲۲۵۹۹۴؛ پست

الکترونیک: maryamzakerihamidi@yahoo.co.nz

## مقدمه

یائسگی به معنای قطع دائمی قاعدگی به دلیل کاهش ترشح هورمون های تخمدانی می باشد که به صورت طبیعی رخ می دهد و یا این که توسط جراحی، شیمی درمانی و یا پرتودرمانی القاء می شود. یائسگی طبیعی بعد از ۱۲ ماه آمنوره ایجاد می شود؛ به طوری که با علل پاتولوژیک مرتبط نمی باشد (۱). ۹۵٪ زنان در سنین بین ۴۵-۵۵ سال و به طور متوسط در ۵۱ سالگی دچار نارسایی تخمدان یا یائسگی می شوند (۲). اغلب زنان، بعد از فاز تغییر عملکرد تخمدان که ممکن است چندین سال طول بکشد، یائسه می شوند، این فاز با سیکل های قاعدگی نامنظم مشخص می شود (۳).

علائم و نشانه های دوره کلیماکتریک از یک فرد به فردی دیگر متفاوت است. این علائم شامل: قاعدگی های غیر قابل پیش بینی، گاهی اوقات با خونریزی های مختصر یا نامنظم و گاهی اوقات به صورت قاعدگی های شدید و طولانی مدت، گرگرفتگی که در اغلب موارد با تعریق روزانه یا شبانه همراه است، اختلالات خواب، خشکی واژن و داشتن فعالیت جنسی ناراحت کننده، تمایل کم به داشتن فعالیت جنسی (از دست دادن لیبیدو)، تکرر و اضطراب در ادرار کردن، درد مفاصل و عضلات، سردرد، میگرن، خشکی پوست یا خارش پوستی، خستگی، اضطراب یا تحریک پذیری، از دست دادن حافظه، فراموشی، مشکل بودن تمرکز، افسردگی و بی ثباتی عاطفی می باشد (۴).

شایع ترین علامت یائسگی، گرگرفتگی است که در اغلب موارد تنها باعث ایجاد ناراحتی خفیف می شود ولی در هر ۱ نفر از ۴ زن، گرگرفتگی به صورت شدید یا مکرر مشاهده می شود. اگرچه مدت گرگرفتگی های منظم بسیار متغیر است، اغلب زنان آن را بین ۶ ماه تا ۲ سال گزارش می کنند (۵).

درمان های مربوط به علائم یائسگی عبارتند از:

- مهار کننده های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)<sup>۱</sup> که داروی ضد افسردگی می باشند. برخی از انواع SSRIs ها باعث کاهش گرگرفتگی می شوند.

همچنین می توانند به رفع تغییرات خلقی، اضطراب، افسردگی و بی خوابی کمک کنند.

- داروهای مکمل یا جایگزین همراه با هورمون درمانی یا به جای هورمون درمانی: فیتواستروژن های موجود در رژیم غذایی یا به صورت مکمل، داروهای گیاهی، درمان های هومیوپاتی، طب سوزنی، مدیتیشن و ماساژ.

- فیتواستروژن ها: ترکیبات غیر استروئیدی هستند که به صورت طبیعی در بسیاری از گیاهان، میوه ها و سبزیجات وجود داشته و دارای خاصیت استروژنی و غیر استروژنی می باشند. سه نوع اصلی از فیتواستروژن ها شامل: ایزوفلاون ها، کومستان ها و لیگان ها می باشد (۶).

- هورمون درمانی<sup>۲</sup> در رفع گرگرفتگی ها، تعریق شبانه و برخی علائم یائسگی بسیار مؤثر می باشد. هورمون درمانی در اشکال و ترکیبات مختلف وجود دارد:

- استروژن تنها (فقط استروژن) که در حالت طبیعی تنها برای زنان هیستریکتومی شده کاربرد دارد.

- هورمون درمانی ترکیبی که در دو شکل وجود دارد: استروژن و پروژسترون سیکلیک که ترکیب استروژن روزانه و پروژسترون برای ۱۴-۱۰ روز در هر ماه را شامل می شود. اکثر زنان با این درمان دچار خونریزی ماهیانه منظم می شوند.

- استروژن و پروژسترون روزانه (هورمون درمانی مداوم). کمتر از ۵۰٪ زنان مصرف کننده این روش دچار خونریزی نامنظم یا لکه بینی در اولین دوره مصرف آن می شوند، ولی معمولاً بعد از ۸-۶ ماه برطرف می شود (۴).

مطالعه حاضر با هدف بررسی روش های درمانی برای عوارض یائسگی شامل هورمون درمانی و همچنین عوارض جانبی، مزایا و معایب این روش انجام شد.

## روش کار

مطالعه مروری حاضر یک مطالعه بر روی هورمون درمانی بعد از یائسگی است که با جستجوی رایانه ای

<sup>2</sup> Hormone therapy

<sup>1</sup> Selective serotonin re-uptake inhibitors

در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Science, Scopus و to date و مجله طی سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۹۹ انجام شد. در این مطالعه، محقق به بررسی جامع مجموعه مقالات منتشر شده در زمینه هورمون درمانی بعد از یائسگی، بررسی و تحلیل آن‌ها به منظور کسب یک هدف مشخص پرداخت. جستجوی مقالات مرتبط با استفاده از کلمات کلیدی: Menopause, Side Effect of HRT, Estrogen and Progesterone. جهت دستیابی به ابعاد مختلف هورمون درمانی بعد از یائسگی صورت گرفت.

معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل: درج واژه‌های مورد جستجو در بخش عنوان یا کلیدواژه‌های مقالات بود. مقالات با داده‌های ناقص و مقالاتی که تنها چکیده آن‌ها در دسترس بود، از مطالعه خارج شدند. در ابتدا ۴۰ مقاله مربوط به هورمون درمانی بعد از یائسگی یافت شد. از این تعداد، ۱۵ مقاله به دلیل داشتن داده‌های ناکافی یا نامرتب بودن با موضوع مورد بررسی حذف شدند و در نهایت ۲۵ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند. جستجوی کلمات در بخش عنوان مقالات یا کلیدواژه‌های آن‌ها صورت گرفت. هر منبع از لحاظ تعریف یائسگی، عوارض یائسگی، درمان‌های یائسگی، درمان‌های هورمونی بعد از یائسگی و عوارض جانبی و مزایا و معایب آن با استفاده از روش آنالیز محتوا مورد بررسی قرار گرفت. سؤالات پژوهش حاضر عبارت بودند از: علائم یائسگی چیست؟ درمان‌های مربوط به علائم یائسگی کدامند؟ عوارض جانبی هورمون درمانی بعد از یائسگی چیست؟ مزایا و معایب هورمون درمانی بعد از یائسگی چیست؟

## یافته‌ها

**عوارض جانبی هورمون درمانی جایگزین (HRT<sup>۱</sup>)**  
عوارض جانبی HRT ممکن است شامل برگشت خونریزی ماهیانه، سایر خونریزی‌ها و گاهی اوقات حساسیت پستان‌ها باشد. این عوارض با دوزهای پایین HRT یا با تیولون کمتر رخ می‌دهد. HRT باعث

افزایش وزن نمی‌شود. برخی زنان به رغم استفاده از HRT یا عدم استفاده از آن، در سال‌های قبل و بعد از یائسگی دچار مقداری افزایش وزن می‌شوند که علت آن کند شدن متابولیسم آن‌ها با افزایش سن می‌باشد. تحقیقات نشان داده‌اند که HRT باعث می‌گردد یا احتباس مایعات نمی‌شود (۴).

## موارد ممنوعیت مصرف هورمون درمانی

استفاده از هورمون درمانی در زنان با سرطان پستان یا سابقه آن، بیماری کرونری قلب، سابقه ایجاد لخته خون، سکته یا حمله قلبی و در زنان با افزایش خطر این عوارض توصیه نمی‌شود (۷).

## مزایا و معایب HRT

### - بیماری عروق کرونر قلب

بیماری قلب و عروق جزء بیماری‌های مرتبط با یائسگی در نظر گرفته می‌شود؛ به طوری که برخلاف تصور نادرست، یائسگی از علل عمده مرگ زنان با خطر پایین بیماری عروق کرونر قلب می‌باشد. از این رو نباید برای کاستن از خطر بیماری قلبی - عروقی، HRT را تجویز کرد (۸). میزان کلی حوادث عروق کرونر همراه با درمان ترکیبی استروژن کونژوگه (CEE<sup>۲</sup>) و مدروکسی پروژسترون استات (MPA<sup>۳</sup>) افزایش می‌یابد (۳۹ در مقابل ۳۳ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر برای به ترتیب، هورمون درمانی پس از یائسگی و دارونما) (۲).

در بررسی اندرسون و همکاران (۲۰۰۴) مربوط به استروژن تنها، استفاده از CEE بر میزان بروز حوادث بیماری عروق کرونر در مدت پیگیری ۶ ساله تأثیری نداشت. اثر حفاظتی آن در زنان جوان (سن ۵۰-۵۹ سال) مشاهده شد، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود (۹).

به دلیل این که بر اساس مطالعه پیشگامان سلامت زنان (WHI<sup>۴</sup>)، HRT خطر بیماری کرونر، سکته و ترومبوآمبولی را افزایش می‌دهد، برای حفاظت قلب و عروق کاربرد ندارد (۱۰).

<sup>۲</sup> conjugated equine estrogens

<sup>۳</sup> Medoxyprogesterone acetate

<sup>۴</sup> Women Health Initiative

<sup>۱</sup> Hormone replacement therapy

در مطالعه کالی و همکاران (۲۰۰۳) خطر شکستگی مربوط به پوکی استخوان در ران، مهره ها و مچ دست با هورمون درمانی ترکیبی در مقایسه با پلاسبو کمتر بود (۱۴). در مطالعه اندرسون و همکاران (۲۰۰۳) کاهش خطر مشابه با CEE تنها برای شکستگی لگن و مهره مشاهده شد (۹). در یک نتیجه گیری کلی، از بیس فسفونات ها یا رالوکسیفن به عنوان داروی پیشگیری کننده خط اول و از بیس فسفونات ها جهت درمان استئوپروز می توان استفاده کرد (۱۵).

#### – سرطان کولورکتال

در مطالعه WHI، خطر ابتلاء به سرطان کولورکتال با استفاده از ترکیب MPA-CEE کاهش یافت (۱۶). در مطالعه اندرسون و همکاران (۲۰۰۴) هیچ تفاوت معنی داری در میزان سرطان کولورکتال با CEE تنها در مقایسه با دارونما مشاهده نشد (۹).

#### – سرطان های تخمدان و آندومتر

در مطالعه WHI، افزایش بدون اهمیتی در خطر ابتلاء به سرطان تخمدان با درمان ترکیبی استروژن و پروژسترون در مقایسه با دارونما نشان داده شد. همچنین بین این دو گروه، هیچ تفاوتی در توزیع درجه تومور، مرحله و یا بافت شناسی وجود نداشت. به دلیل کم بودن تعداد موارد سرطان تخمدان و دقت محدود در برآورد اثرات در طی بررسی، محققین بیان کردند که این نتایج نباید بر تصمیم زن برای هورمون درمانی (HT<sup>۳</sup>) جهت رفع علائم تأثیر بگذارد. بسیاری از زنانی که در گروه HT قرار داشتند، به بیوپسی آندومتر جهت بررسی خونریزی واژینال نیاز پیدا کردند، اما هیچ تفاوت معنی داری در خطر ابتلاء به سرطان آندومتر بین دو گروه مشاهده نشد (۱۷).

#### – عملکرد شناختی و زوال عقل

هرچند برخی مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دادند که استروژن ممکن است عملکرد شناختی را حفظ و از زوال عقل جلوگیری کند، اما داده های WHI از این نتایج حمایت نکردند. پس از پیگیری تقریباً ۴ ساله، هیچ بهبود قابل توجهی در عملکرد شناختی با درمان

بر اساس نتایج مطالعه مارتین و همکاران (۲۰۱۵) در زنانی که کمتر از ۱۰ سال از یائسگی آن ها می گذرد یا زنانی که در سنین بین ۵۹-۵۰ سال قرار دارند، میزان خطر بیماری عروق کرونر قلب افزایش نمی یابد (۲). علاوه بر این، میزان مرگ و میر در مصرف کنندگان جوانی که تحت هورمون درمانی پس از یائسگی قرار دارند نسبت به افراد غیر مصرف کننده، پایین تر است (۹).

#### – سگته مغزی

بر اساس مطالعه WHI، افزایش ۳۱ درصدی خطر ابتلاء به سگته مغزی با استفاده از ترکیب CEE-MPA در مقایسه با دارونما نشان داده شد. نسبت خطر برای سگته مغزی ایسکمیک و هموراژیک، ۱/۴۴ و ۰/۸۲ بود (۱۱). در بررسی استروژن تنها، خطر سگته مغزی در مصرف CEE در مقایسه با پلاسبو به میزان قابل توجهی افزایش یافت (۹).

#### – ترومبوآمبولی وریدی

میزان ترومبوآمبولی وریدی (VTE)<sup>۱</sup> در مطالعه WHI با درمان ترکیبی توسط MPA-CEE افزایش یافت (۱۱). افزایش خطر مشابهی برای ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی نیز در مطالعه HERS<sup>۲</sup> (مطالعه جایگزینی استروژن - پروژسترون و قلب) مشاهده شد. همچنین در مطالعه اندرسون و همکاران (۲۰۰۴) خطر VTE با CEE در مقایسه با دارونما افزایش یافت (۹).

#### – سرطان پستان

شواهد ضد و نقیضی در مورد تأثیر HRT بر خطر سرطان پستان وجود دارد (۱۲). اما بسیاری از شواهد موجود از وجود ارتباط بین استروژن های درون زا، هورمون درمانی و سرطان پستان حمایت می کنند. استفاده کوتاه مدت از استروژن و پروژسترون ترکیبی (کمتر از ۳ سال در مصرف کنندگان قبلی استروژن) با افزایش قابل توجه سرطان پستان همراه نیست، اگرچه ممکن است تشخیص ماموگرافیک آن مشکل باشد (۱۳).

#### – شکستگی مربوط به استئوپروز

<sup>۱</sup> venous thromboembolism

<sup>۲</sup> Heart and estrogen/progesterone replacement study

<sup>۳</sup> Hormone therapy

ترکیبی MPA-CEE در مقایسه با پلاسبو ایجاد نشد (۱۸).

علاوه بر این، درمان ترکیبی استروژن و پروژسترون از تمام علل زوال عقل جلوگیری نمی کند. در مطالعه شوماخر و همکاران (۲۰۰۳) پس از پیگیری ۴ ساله، HT روزانه با ۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه به علاوه ۲/۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات با افزایش خطر زوال عقل همراه بود (۱۹).

#### - بیماری کیسه صفرا

تجزیه و تحلیل ثانویه داده های WHI نشان داد که خطر ابتلاء به بیماری های دستگاه صفراوی در میان زنان مصرف کننده استروژن خوراکی، به میزان قابل توجهی افزایش می یابد (۲۰).

#### - سرطان ریه

در مطالعه مارتین و همکار زنان مبتلا به سرطان غیر سلول کوچک ریه (NSCLC)<sup>۱</sup> که تحت درمان ترکیبی استروژن و پروژسترون قرار داشتند، در مقایسه با دارونما به میزان قابل توجهی میزان بقاء کمتری داشتند (۲).

#### - کیفیت زندگی

تأثیر مثبت استروژن بر کیفیت زندگی زنان یائسه به سن زن و وجود علائم و یا شرایط دیگر بستگی دارد. به نظر می رسد که استروژن، کیفیت زندگی زنان دچار گرگرفتگی را بهبود می بخشد (۲۱).

در مطالعه WHI، بهبودی قابل توجهی در مقیاس های کیفیت زندگی مشاهده نشد (۲۲) در کل گروه، بهبودی مختصری در اختلالات خواب مشاهده شد، ولی در سایر مقیاس های کیفیت زندگی (عملکرد فیزیکی و اجتماعی، سرزندگی، درد بدن، علائم افسردگی و رضایت جنسی) بین گروه دریافت کننده استروژن و دارونما تفاوتی مشاهده نشد.

#### - علائم یائسگی / عوارض جانبی

اگرچه اکثر افراد مورد بررسی در WHI بدون علامت بودند، اما در افراد علامت دار، ترکیب استروژن و پروژسترون در مقایسه با دارونما منجر به کاهش قابل توجه در گرگرفتگی، خشکی واژن، درد / سفتی مفاصل

و درد بدن شد (۲). همچنین احتمال حساس شدن پستان ها و خونریزی واژینال در زنان گروه هورمون درمانی، پس از یائسگی بیشتر بود (۲).

#### - هیپرپلازی و کارسینومای آندومتر

درمان زنان یائسه با استروژن به تنهایی خطر هیپرپلازی و کارسینومای آندومتر را افزایش می دهد (۲). در عرض یک سال، می توان هیپرپلازی آندومتر را در ۵۰-۲۰ درصد زنان دریافت کننده استروژن تنها مشاهده کرد (۲۳).

خطر هیپرپلازی و سرطان آندومتر با استروژن درمانی تنها به مدت مصرف و دوز آن وابسته است؛ خطر نسبی ابتلاء به سرطان آندومتر تا ۱۷٪ به ازای هر سال درمان با استروژن افزایش می یابد و نسبت شانس بعد از ۱۰ سال، بیشتر از ۸ می شود. خطر اضافی، به مدت ۵ سال یا بیشتر پس از قطع درمان ادامه می یابد (۲۴).

#### - اثر حفاظتی پروژستین

در زنان درمان شده با استروژن، افزایش خطر هیپرپلازی و سرطان آندومتر را می توان تا حد زیادی توسط درمان همزمان با رژیم مداوم یا دوره ای پروژسترون رفع کرد (۲۵).

معمولاً استفاده مداوم از رژیم ترکیبی استروژن و پروژسترون در ایالات متحده به صورت دوز پایین مدروکسی پروژسترون استات (روزانه ۲/۵ یا ۵ میلی گرم) همراه با استروژن (۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه و یا معادل آن) می باشد. این رژیم با خطر پایین هیپرپلازی آندومتر مرتبط است و مزیت دیگر آن، ایجاد آمنوره در ۷۵-۶۰ درصد از زنانی است که بیش از ۶ ماه تحت درمان با آن قرار می گیرند (۲).

#### بحث

مطالعه حاضر به بررسی هورمون درمانی بعد از یائسگی و همچنین عوارض جانبی، مزایا و معایب آن پرداخت. کیم و همکاران (۲۰۱۵) به بررسی تأثیر درمان هورمونی ترکیبی و متناوب بر زنان در دوره کلیماکتریک پرداختند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که هورمون درمانی بعد از یائسگی، خطر ترومبوز، سکته مغزی و سرطان پستان را افزایش می دهد (۲۶).

<sup>1</sup> non-small-cell lung cancer

درمان ترکیبی را در سن ۶۷ سال آغاز کرده اند، خطر بیماری عروق کرونر افزایش می یابد (۲۸). لیندسای و همکاران (۲۰۰۲) به بررسی تأثیرات دوزهای پایین استروژن کونژوگه با و بدون مدروکسی پروژسترون استات بر استخوان در اوایل دوران پائسگی پرداختند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که مصرف دوزهای ۰/۶۲۵ میلی گرم در روز استروژن کونژوگه یا دوزهای ۰/۶۲۵ میلی گرم در روز استروژن کونژوگه به همراه ۲/۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات، دانسیته و اجزاء معدنی استخوان را به طور مؤثری افزایش می دهد (۲۹). استوردی (۲۰۱۳) به بررسی ضرورت پروژسترون در رژیم های هورمونی ترکیبی پرداخت. نتایج مطالعه وی نشان داد که در رژیم متوالی HRT، پروژستین ها خطر هیپرپلازی و سرطان آندومتر را کاهش می دهند. این در صورتی است که مدت مصرف پروژسترون در هر سیکل، حداقل ۱۰ روز باشد. اما در رژیم مداوم HRT، در ۹۰ تا ۱۰۰٪ زنان بعد از سه ماه درمان با دوزهای روزانه ۰/۲۵ میلی گرم در روز از پروژستین نوراتیسترون استات یا ۲/۵ میلی گرم در روز از مدروکسی پروژسترون استات، آتروفی آندومتر اتفاق می افتد (۳۰).

گردآوری نتایج مطالعات مختلف از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ در قالب یک مطالعه مروری از نقاط قوت مطالعه حاضر می باشد. از محدودیت های مطالعه حاضر، ارائه صرف نتایج تحقیقات منتشر شده در یک مقاله مروری می باشد.

زنانی که دچار علائم غیر قابل تحمل یائسگی هستند و افرادی که دارای خطر پایین بیماری قلبی عروقی یا سرطان پستان هستند، ممکن است از فواید رفع علائم با درمان کوتاه مدت هورمون درمانی با وجود عوارض جزئی سود ببرند. افزایش خطر سرطان آندومتر در زنان دارای رحم با دریافت استروژن تنها، به خوبی مشخص شده است. هیچ مدرکی مبنی بر مفید بودن اشکال مختلف هورمون درمانی برای مشکلات بالینی (به غیر از رفع علائم یائسگی) و پیشگیری از بیماری های مزمن وجود ندارد. شواهد قوی مبنی بر افزایش قابل توجه سخته و بیماری کیسه صفرا با هورمون درمانی توسط

وانگ و همکاران (۲۰۰۷) به مطالعه دوز استاندارد و دوز پایین هورمون درمانی برای زنان بعد از یائسگی پرداختند. نتایج مطالعه آنان حاکی از آن بود که دوز پایین هورمون درمانی علائم دوره کلیماکتریک را تخفیف می دهد. علاوه بر آن، به خوبی تحمل شده و شایع ترین عارضه آن، حساسیت پستان و افزایش دانسیته پستان در ماموگرافی است. پزشکان جهت اداره علائم کلیماکتریک در زنان یائسه، استفاده از دوز پایین هورمون درمانی ترکیبی را به دوز استاندارد هورمون درمانی ترجیح می دهند. مصرف طولانی مدت استروژن تنها یا ترکیب استروژن و پروژسترون ممکن است با افزایش خفیف خطر سرطان پستان، بیماری عروق کرونر قلب، حمله مغزی و ترومبوآمبولیسم وریدی همراه باشد. برخی شواهد اپیدمیولوژیک نشان داده اند که افزایش خطر سرطان پستان بعد از مصرف ترکیب استروژن و پروژسترون به مدت پنج سال با سایر متغیرها (یائسگی دیر هنگام به مدت ۱۰ سال، تعداد حاملگی های کم، شیردهی کوتاه مدت، چاقی بعد از یائسگی، مصرف بیش از اندازه سیگار و عدم ورزش منظم) مشابه است (۲۷).

روزنبرگ و همکاران (۲۰۱۱) در یک مطالعه مروری به بررسی تأثیرات هورمون درمانی بعد از یائسگی پرداختند. بر اساس نتایج این مطالعه، HRT به عنوان درمان مؤثر و مناسب در دوره کلیماکتریک می باشد. همچنین اثر حفاظتی بر استئوپروز دارد. اما مصرف طولانی مدت آن با خطرات مهم برای سلامتی همراه است. از این رو برای زنانی که از استئوپروز رنج می برند و علائم کلیماکتریک را نیز ندارند، ترکیب کلسیم و ویتامین D توصیه می شود. در مصرف کنندگان درمان هورمونی ترکیبی (۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه با ۵ میلی گرم دی مدروکسی پروژسترون استات)، افزایش خطر سرطان پستان پس از پنج سال مصرف وجود دارد، در حالی که در مصرف کنندگان استروژن تنها (۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه)، این خطر کاهش می یابد. در زنانی که فاکتور خطر ندارند، خطر نسبی سخته مغزی و ترومبوآمبولی با درمان ترکیبی در زنان زیر ۶۰ سال کاهش می یابد. اما در زنانی که

خطر بودن هورمون درمانی جهت کنترل علائم یائسگی وجود دارد. تصور بر این است که مصرف کوتاه مدت هورمون برای زنان سالم جوان تر، نسبتاً بی خطر باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری تمام افرادی که ما را در نگارش این مقاله یاری رساندند، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

استروژن تنها و همچنین با درمان ترکیبی وجود دارد و استفاده طولانی مدت با درمان ترکیبی مداوم، خطر سرطان پستان و در زنان بالای ۶۵ سال، خطر زوال عقلی را نیز افزایش می دهد.

### نتیجه گیری

هورمون درمانی برای درمان معمول بیماری مزمن اندیکاسیون ندارد. نیاز به شواهد بیشتر در زمینه بی

### منابع

- Promoting women's health at midlife and beyond. North American Menopause Society. Available at: URL: www.menopause.org; 2004 .
- Martin KA, Barbieri RL. Postmenopausal hormone therapy: Benefits and risks. Nature Endocrinology. Available at: URL: http://www.uptodate.com; 2013.
- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. Lancet 1999; 353(9152):571-80.
- Hormone Replacement Therapy. Australian Government. National Health and Medical Research Council. Available at: URL: http://www.dcita.gov.au/cca; 2005.
- Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life and search for treatment options. Exp Gerontol 1994; 29(3-4):319-36.
- Martin KA, Barbieri RL. Preparations for postmenopausal hormone therapy. Up To Date. Available at: URL: http://www.uptodate.com; 2010.
- Barbieri RL. Patient information: Postmenopausal hormone therapy. Up To Date. Available at: URL: http://www.uptodate.com; 2010.
- Whayne TF Jr, Mukherjee D. Women, the menopause, hormone replacement therapy and coronary heart disease. Curr Opin in Cardiol 2015; 30(4):432-8.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Baresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(14):1701-12.
- Kaplan NM, Burton DR. Effect of oral contraceptives and postmenopausal hormone therapy on blood pressure. Up To Date. Available at: URL: http://www.uptodate.com; 2010.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289(20):2673-84.
- Davey DA. HRT: some unresolved clinical issues in breast cancer, endometrial cancer and premature ovarian insufficiency. Womens Health (Lond Engl) 2013; 9(1):59-67.
- Chen WY. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. Up To Date. Available at: URL: http://www.uptodate.com; 2010.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290(13):1729-38.
- Rosen HN, Drezner MK. Postmenopausal hormone therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. Up To Date. Available at: URL: http://www.uptodate.com; 2010.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350(23):991-9 .
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290(13):1739-48 .
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289(20):2663-72 .
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, 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(20):2651-62 .

20. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293(3):330-9.
21. Col NF, Weber G, Stiggelbout A, Chuo J, D'Agostino R, Corso P. Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med* 2004; 164(15):1634-40 .
22. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348(19):1839-54 .
23. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, et al. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2006; 164(8):775-86 .
24. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(13):1131-7.
25. Lacey JV Jr, Leitzmann MF, Chang SC, Mouw T, Hollenback AR, Schatzkin A, et al. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer* 2007; 109(7):1303-11 .
26. Kim MY, Choi SD, Ryu A. Is complementary and alternative therapy effective for women in the climacteric period? *J Menopausal Med* 2015; 21(1):28-35.
27. Wang PH, Horng HC, Cheng MH, Chao HT, Chao KC. Standard and low-dose hormone therapy for postmenopausal women--focus on the breast. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46(2):127-34.
28. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. [Menopausal hormone treatment in 2011]. *Rev Med Brux* 2011; 32(4):239-42.
29. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287(20):2668-76.
30. Sturdee DW. Are progestins really necessary as part of a combined HRT regimen? *Climacteric* 2013; 16(Suppl 1):79-84.