



# Značaj hormonske terapije u menopauzi

## Significance of hormone therapy in menopause

Miodrag Savović

Dom Zdravlja Niš

### Apstrakt

Produžetkom životnog veka, produžava se i period menopauze, životnog doba koje nosi važne promene u funkcionisanju žene. Sagledavanje i prepoznavanje zdravstvenih problema i poboljšanje kvaliteta života izazovi su sa kojima se suočavaju i zdravstveni sistem i same pacijentkinje. Poseban izazov je pomoć onim ženama koje ulaze u menopauzu jatrogenim putem (npr. zbog bolesti ili operacije). Hormonska supstituciona terapija treba da bude proverena, dobro izabrana, efikasna i bezbedna, uz nadzor i konsultacije sa drugim specijalistima. Njena efikasnost naročito je prisutna kod žena do 10 godina od početka menopauze. Hormonska terapija može se primeniti oralno, intravaginalno, intrauterino i transdermalno.

**Ključne reči:** menopauza, rizici, hormonska supstituciona terapija

### Abstract

Prolonging the life span has led to prolonging the menopause period, which for women brings a lot of essential changes in everyday functioning. Obtaining and recognizing health issues, together with improving quality of life, is a challenge itself to be faced not only by healthcare professionals but patients themselves. The challenge within the challenge is to help those women that iatrogenic enter menopause (disease, post-surgically, etc.). Hormonal substitution therapy should be verified, well chosen, efficient, and safe, taken under adequate supervision, and in consultation with other healthcare specialists. Its efficiency is considerably significant for women in the first decade into menopause. Hormonal therapy could be prescribed as oral, intravaginal, intrauterine, and transdermal therapy.

**Key words:** menopause, risks, hormone replacement therapy

### Uvod

Menopauza predstavlja potpuni prekid menstrualnog ciklusa, do koga dolazi zbog prirodne deplecije oocita uzrokovane starenjem (1). Prosečna starost žene u trenutku nastupanja menopauze je pedeseta godina (2). Osnovni razlog je nedostatak estrogena i folikula u jajniku koji bi mogli odgovoriti na stimulaciju hipotalamus-hipofiza. Osim neurednih menstrualnih krvarenja i potpunog izostanka menstruacije, karakteristične su i promene na koži i sluzokoži, kardiovaskularnom i koštanom sistemu, kao i neurovegetativne smetnje. Nakon postavljanja dijagnoze može biti neophodno uvođenje hormonske supstitucione terapije (uz redovne preglede i konsultacije sa izabranim lekarom), ali i promena životnog stila u cilju smanjenja faktora morbiditeta. U trenutku prve menstruacije u jajnicima postoji 250 000–300 000 oocita (2), i taj broj se postepeno smanjuje tokom života žene. Kako zbog smanjenja broja folikula u jajniku / oocita, i značajno narušene funkcije jajnika, menopauza se povezuje sa niskim ni-

voom reproduktivnih hormona, naročito estrogena (1). Klimakterijum počinje prestankom menstrualnog ciklusa, a završava se atrofijom sekundarnih polnih karakteristika. Menopauza je, prema tome, deo klimakterijuma u kojem, zbog nemogućnosti folikula da dostigne punu zrelost, nema ni posledične proizvodnje estrogena, a time ni menstruacije (2). Zbog slabije hormonske funkcije folikula, hipotalamus i hipofiza pojačano luče gonadotropine, koji progresivno rastu i dostižu vrhunac 1–3 godine nakon menopauze, nakon čega dolazi do njihovog postepenog smanjenja (2). U postmenopauzi jajnici ne izlučuju estrogene, ali njihov nivo ipak može biti visok. Nakon menopauze estrogeni nastaju ekstraglandularnom konverzijom androstendiona i testosterona; količina, na taj način proizvedenog estrogena, varira od žene do žene, a u zavisnosti od mnoštva faktora (telesna masa, godine života, stres) (2). Menopauza može biti indukovana i hirurškom intervencijom (npr. u slučaju adneksotomije), kao što i lekovi koji se koriste u hemioterapiji ili hormonskoj terapiji karcinoma dojke mogu izazvati pad nivoa estrogena, i samim tim, menopauzu (3).



## Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza se postavlja nakon uzastopnog izostanka menstruacije tokom 12 meseci, a na osnovu anamneze, osnovnih analiza krvi, analize hormonskog statusa i ginekološkog i internističkog pregleda. Očekivane su povišene vrednosti gonadotropina, i to FSH 10–20 puta, LH 3 puta (2). Fibroziranje jajnika, smanjenje materice i jajovoda se otkrivaju ginekološkim i ultrazvučnim pregledom (najpoželjnija je kombinacija transvaginalnog, transabdominalnog i transvaginalnog kolor doplera) (4). Ultrazvučnim pregledom zapaziće se sledeće promene: vrlo tanak, atrofičan endometrijum (slabo ehogena linija); neuspeli prikaz jajnika (uz negativni bimanuelni nalaz) je sveopšte prihvaćen kao uredan nalaz (4). Bilo koja vrsta hormonske terapije, kao i određena stanja mogu da uzrokuju izostanak menstruacije, zbog čega je neophodna provera funkcije tiroidne žlezde, i nivoa prolaktina.

## Ultrazvučni pregled u menopauzi

Postmenopauzalna materica uglavnom je homogena ehogenosti, dok se šupljina materice prikazuje kao hiperehogena tanka linija, a endometrijum nekad može biti toliko tanak da se ne prikazuje. U premenopauzi ispod endometrijuma (hiperehogeni sloj) postoji hipoehogeni sloj tankog mišića „subendometrijski hal” koji u postmenopauzi nedostaje (4). Debljina endometrijuma manja od 4 mm se smatra urednim nalazom (5). Postmenopauzalno smanjenje veličine materice srazmerno je smanjenju nivoa estrogena u krvi.

## Simptomi

Menopauzi prethodi promena menstrualnog ciklusa, neredovnost i produženje tokom jedne do tri godine, do potpunog izostanka (6). Većina žena prolazi kroz period menopauze sa minimalnim tegobama, ili su one takvog intenziteta da ne ometaju radnu sposobnost, niti utiču na kvalitet života. Međutim, jedan broj žena ima izražene subjektivne tegobe koje utiču na radni kapacitet i menjaju kvalitet života. Nizak nivo estrogena dovodi do vazomotorne nestabilnosti, psihičkih promena, atrofije genitalnog trakta, kardiovaskularnih promena, promena na koži i drugo. Tako su javljaju iznenadni „napadi” crvenila kože lica, vrata i grudi, praćeni profuznim znojenjem u trajanju od 3 do 4 minuta, kao i noćno znojenje. Neretko, menopauzu prate česte promene raspoloženja, emocionalna nestabilnost, depresija, osećaj bezvoljnosti i iscrpljenosti, poremećaj sna. Promene na urogenitalnom traktu mogu dovesti do dispareunije i inkontinencije, a nedostatak androgena vodi smanjenju libida. Palpitacije, nepravilan rad srca i nelagodnost u grudima mogu odvesti u pogrešnom smeru. Često je razlog zabrinutosti zbog starenja ista-

njenje i smanjena elastičnost kože. Brojnim simptomima se pridružuju bolovi u zglobovima i mišićima, česte vaginalne infekcije, učestale glavobolje itd.

## Dugoročni problemi

Nizak nivo reproduktivnih hormona u menopauzi je povezan sa povećanim rizikom od osteoporoze i frakture kostiju, povećanim nivoom holesterola i rizikom od kardiovaskularnih oboljenja (na prvom mestu infarkt miokarda i moždani udar). Pregledi žena u menopauzi zbog toga, uz navedene preglede, zahtevaju i densitometriju (procenu gustine kostiju), kao i redovne internističke preglede (1, 7).

## Terapija

Terapija može podrazumevati promenu načina života ili primenu hormonske terapije. Tretman zavisi od mnogo faktora: težine i vrste simptoma, sveukupnog zdravlja, kao i želja žene. Zdrav način života, koji uključuje odgovarajuću ishranu (bez kofeina i začinjene hrane), suplementaciju kalcijuma i vitamina D, redovnu fizičku aktivnost (uz Keglove vežbe, koje jačaju mišiće poda karlice), prestanak pušenja i izbegavanje alkohola, može pomoći u smanjenju rizika za nastanak osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti. Povećan unos namirnica koje sadrže visok nivo fitoestrogena (soja) može biti od pomoći. Nehormonska terapija uključuje korišćenje SSRI anti-depresiva (citalopram, sertralin i dr.) Osteoporoza se može tretirati nehormonskim bifosfonatima ili selektivnim modulatorima estrogenskih receptora. Terapija hormonima (estrogen, progesteron) pomaže u terapiji ozbiljnih vazomotornih simptoma, promena raspoloženja ili urogenitalnih simptoma.

Trenutne preporuke:

- Terapija hormonima može se započeti kod žena koje su skoro ušle u menopauzu.
- Ovu terapiju ne bi trebalo koristiti kod žena kod kojih je menopauza počela odavno.
- Ne bi trebalo koristiti lek duže nego što je neophodno.
- Žene koje koriste hormonsku terapiju treba da imaju nizak rizik za kardiovaskularne bolesti, ugruške u krvi, moždani udar ili karcinom dojke.

Terapija hormonima podrazumeva primenu estrogena za olakšanje menopauzalnih simptoma (uz primenu progesterona za zaštitu endometrijuma). Hormonska supstituciona terapija može se primeniti oralno, intravaginalno, intrauterino ili transdermalno. Estrogen se propisuje za dnevnu upotrebu, dok se progesteron primenjuje ciklično ili dnevno, ukoliko je neophodno (10). Glavna indikacija za primenu hormonske terapije jeste prisustvo teških vazomotornih simptoma (valunzi, noćno znojenje). Oni se javljaju kod 80% žena u menopauzi, a ozbiljan problem

predstavljaju za oko 20% žena. Terapija hormonima dokazano smanjuje frekvenciju pojave vazomotornih simptoma i do 87% u poređenju sa placebom (11). Takođe je pokazano da značajno smanjuje rizik od fraktura kostiju, rešava problem smanjene vlažnosti sluzokože genitalnog sistema (samim tim poboljšava seksualnu moć), poboljšava kvalitet sna, bolova u mišićima i kostima, i samim tim poboljšava i sveukupni kvalitet života. Brojke pokazuju apsolutnu korist kod žena od 50 do 59 godina života, ili do 10 godina od početka menopauze (12). Hormonska terapija je dokazano bezbedna i efikasna u 5 godina primene. Rizici upotrebe se povećavaju sa starosnom dobi žena (nije preporučljivo započinjati terapiju hormonima kod žena posle 60 godina života), ali umnogome zavisi od individualnog zdravstvenog statusa žene (12). Rizici korišćenja, u prvom redu, jesu opasnost razvoja venske tromboembolije, plućne embolije, moždanog udara, kardiovaskularnih oboljenja, karcinoma dojke i endometrijuma (11). Treba uzeti u obzir, pre propisivanja terapije estrogenom, istoriju bolesti tj. kar-

cinom dojke, povećan rizik od tromboembolije, nekontrolisanu hipertenziju, poremećaje jetre, migrenu, ovarijski ili endometrijski karcinom

## Zaključak

Osim izbora odgovarajuće terapije, rano otkrivanje raka jajnika i endometrijuma, uz omogućavanje najboljeg mogućeg kvaliteta života žene, najveći su izazovi praćenja žena u menopauzi. Očekivano trajanje života žene u razvijenom svetu je oko 80 godina, što znači da žene oko 30 godina provode u menopauzi. U skorijoj budućnosti, zbog bolje zdravstvene zaštite i uslova života, žene u menopauzi će činiti većinu ginekološke populacije. Zbog toga se u svetu otvaraju klinike za klimakterijum i menopauzu, u kojima saraduju ginekolozi, kardiolozi, reumatolozi. Hormonska supstitucionna terapija treba da bude pravovremena, dobro izabrana, efikasna i bezbedna.

## Literatura

1. UCLA Obstetrics and Gynecology. Menopause, symptoms, treatments, diagnosis. Dostupno na: <http://obgyn.ucla.edu/menopause>, Preuzeto 28. septembra 2017.
2. Hurd WW, Amesse LS, Randolph JF Jr. Menopause. In: Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. 13<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2002: 1143-97.
3. Skaznik-Wikiel ME, Traub ML, Santoro N. Menopause. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Krester DM, et al, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: chap 135.
4. Kurjak A. i suradnici. *Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. pp. 116-130.
5. Gambacciani M, Monteleone P, Ciapponi M, Sacco A, Genazzani AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 48(4): 421-4.
6. Lobo R. Menopause and care of the mature woman. In: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, eds. *Comprehensive Gynecology*. 6th ed. Philadelphia, PA. Elsevier Mosby; 2012: chap 14.
7. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014; 123(1): 202-16.
8. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013; 158(9): 691-6.
9. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010; 17(5): 946-54.
10. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD000402
11. MacLennan AH, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002978.
12. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 135-46.