

HORMONSKA TERAPIJA U MENOPAUIZI MIT I REALNOST

Prof. dr M. Drezgić

Ideja o postojanju klimakteričnog sindroma nastala je 1816, kada je De Gardanne u Francuskoj uveo kovanicu „la menopause”. To je bio prvi put da klimakterične žalbe prepoznaju naučnici kao sindrom. U časopisu Deutsche Medizinische Wochenschrift 1886, ukazuje se na paralelu između dva poremećaja, odnosno smanjene funkcije štitaste žlezde i smanjene funkcije jajnika u žena.

Iste godine, Mond publikuje detalje nove terapijske procedure suvim preparatom jajnika krave za nadoknadu hormona jajnika u žena koje imaju klimakterične tegobe. Takođe 1896, Rudolf Chrobak na bečkom Univerzitetu ukazuje na to, kako supstanca jajnika ima istu vrednost kao i nadoknada hormona štitaste žlezde u terapiji pacijenata sa smanjenom funkcijom ove žlezde. U porodiljstvu i ginekološkoj hirurgiji postavlja se pitanje: zašto se sve one žene koje pre operacije nisu prošle kroz prirodan klimakterijum osećaju lošije posle operacije nego pre operacije?

Početak 20. veka prvi pokušaj da se pomogne ženi sa klimakteričnim tegobama načinjen je upotrebom ekstrakta jajnika krave. U početku je pripreman prašak, a ubrzo je isti pretvaran u tablete, tako da je prvi komercijalan preparat napravljen 1926. godine. Ideju za prevenciju klimakteričnih simptoma primenom estrogena prvi su sproveli Geist i Spielmann 1932, Albright i Reifstein su prvi ukazali na prevenciju osteoporoze prepisivanjem seksualnih hormona, ali Robert Wilson je prvi realizovao tu ideju. *On ukazuje da smanjenje funkcije jajnika ne vodi samo klimakteričnim tegobama, već je takođe i okidač za seriju degenerativnih procesa koji se mogu zaustaviti preventivnom primenom estrogena.*

U nadi da je nađen „eliksir mladosti” i da se hormoni mogu davati bez ograničenja nastaje period u kome se velikodušno daju hormoni ženama radi olakšavanja tegoba u klimakterijumu. Međutim šezdesetih godina prošlog veka iz nekoliko studija dolaze obeshrabrujući rezultati koji ukazuju na rizik za nastanak karcinoma sluzokože materice u onih žena koje primaju samo jedan hormon odnosno samo estrogen.

Ovo je bio razlog uvođenja kombinacije estrogena uz progesteron, drugi veoma važan hormon koga luče jajnici, za terapiju tegoba u periodu klimakterijuma što je smanjilo učestalost karcinoma sluzokože materice. U početku su progestageni dodavani samo zbog zaštitnog delovanja na sluzokožu materice, ali se vremenom utvrdilo da i

Načelnik Centra za endokrinologiju gonada, bolesti nadbubrega i osteoporoze u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS; predsednik udruženja za menopauzu i andropauzu.

estrogen i progesteron ne ispoljavaju svoja dejstva samo na nivou polnih organa već praktično imaju efekte na skoro sva tkiva i organe. Efekti nedostatka hormona jajnika se odražavaju na opšti metabolizam, stanje koštano zglobnog sistema, funkciju mozga, kardiovaskularnog sistema, što se praktično uočava ne celom organizmu u periodu koji se naziva starost ili senijum.

Milioni žena koje širom sveta uzimaju hormonsku terapiju, iz bilo kojih razloga radi poboljšanja kvaliteta života ili planiranja porodice **nisu deo eksperimenta** već osobe kojima je potrebna pomoć i terapija. U endokrinologiji i ginekologiji najčešće jedina mogućnost da e pomogne pacijentu je dodavanje onoga što organizmu nedostaje a to je hormon...

Ako se obrati pažnja na vremenski period punih 117 godina vodi se aktivna borba za kvalitet života i produženje životnog veka. Tokom ovog perioda značajan tehnološki razvoj u farmaceutske industriji i tehnici omogućio je da danas možemo d aodredimo nivo mnogih hormona koji se stvaraju u našem organizmu, a samim tim i hormona koje luče jajnici. Razvijena tehnologija pregleda organa omogućila je ispitivanje strukture jajnika. Neverovatnan napredak u genetici omogućio je mnoga saznanja o naslednim sklonostima za neke bolesti. Takav tehnološki napredak veoma je značajan sa aspekta delovanja hormona preko svojih tzv. receptora čime se detaljnije sagledava delovanje svih hormona u organizmu, pa i hormona jajnika. Ovo je omogućilo da se danas u terapijske svrhe koriste tzv. modulatori receptora, znači substance koje nisu hormoni ali imitiraju efekte hormona preko samih receptora.

Tokom proteklih godina hormonska terapija se primenjivala u vidu tableta, intramuskularno ili subkutano – injekcija ili implanta, transdermalno-flastera krema ili gelova, ili intravaginalno, transnazalno-inhalacija.

Nema univerzalne tablee koja odgovara svim ženama u odnosu na dozu i sastav i nije svakoj ženi u menopauzi potrebna terapija.

Time se ruši prvi mit o hormonima: svim ženama u menopauzi neophodna terapija radi poboljšanja kvaliteta života i produženja životnog veka terapija.

REALNOST: NIJE SVAKOJ ŽENI U MENOPAUIZU POTREBNA TERAPIJA. Samo 30% žena u menopauzi ima izražene tegobe zbog kojih je neophodna primena terapijskih sredstava, 70% žena nema tegobe ali to ne znači da ne postoje razlozi za uvođenje terapije ako postoje faktori rizika na osnovu profila dobijenih podataka.

PRI PREPISIVANJU HORMONA NEOPHODNO JE PODEŠAVANJE TERAPIJE U ODNOSU NA DOZU I NAČIN PRIMENE PREMA INDIVIDUALNIM POTREBAMA PACIJENTKINJE.

Do sada je objavljeno mnogo studija o delovanju hormona jajnika na organizam žene. Interpretacija zavisi od razumevanja različitih tipova epidemioloških studija, sposobnosti razlikovanja statističke značajnosti u studiji, sposobnosti da se naučni klinički sud u odnosu na validnost i primenljivost individualnih epidemioloških studija. Tako su

u junu mesecu prošle godine objavljeni rezultati velike studije kojom je bilo obuhvaćeno 16 609 žena od kojih je 8505 tretirano samo jednim preparatom koji se razlikuje po sastavu od onih koje mi u Evropi imamo na tržištu, a 8102 žene je uzimalo isti oblik tbl. a da nisu znale da je tableta bez hormona. Predviđeno je da studija traje 5 godina ali je prekinuta ranije zbog primećenih neželjenih efekata. Senzacionalno su objavljeni rezultati na konferenciju za štampu koji su šokirali pacijente ali i medicinare a ukazivali su na to da kombinacija hormona u PREMPRO preparatima (konjugovani estrogene i medroksiprogesteron acetat) u žena povećavaju rizik za karcinom dojke za 26%, rizik za moždani udar za 41%, rizik za infarkt srca i ostale kardiovaskularne bolesti za 22%.

Iz evropskih zemalja krenule su kritike:

- objavljeni su rezultati još jedne skupe studije u kojoj je ispitivan jedan lek sa fiksnom kombinacijom,
- doza leka koje su primale pacijentkinje bila je ista za sve žene i uz to suviše visoka za godine starosti (prosečna starosti ispitanica 63 godine).
- veliki procenat ispitivanih žena imao je povećan holesterol, šećernu bolest, gojaznost i povećan krvni pritisak čime su ne samo zbog godina starosti izložene riziku za nastanak kardiovaskularnih bolesti i karcinoma dojke. U petoj šestoj dekadi života značajno je povećan rizik za karcinom dojke od koga ima šanse da oboli svaka 42-ga žena bez obzira na uzimanje hormona,
- apsolutni brojevi u odnosu na procenat daju drugačiju sliku i neznatan napredak u odnosu na dosadašnja saznanja. Npr. na 10 000, 8 žena više u grupilećenih imalo je moždani udar, 8 više infarkt srca itd. što deluje sasvim drugačije u odnosu na date procenat.

Ova studija je srušila drugi mit: hormoni nisu čarobni napitak za pročišćavanje krvnih sudova, ali proizilazi i realnost **NEOPHODNO JE POŠTOVANJE KRITERIJUMA KO JE STVARNI KANDIDAT ZA HORMONSKU TERAPIJU.**

Posle brojnih polemika i reagovanja u maju mesecu ove godine u Atini održana je druga evropska konsenzus konferencija o menopauzi na kojoj je došlo do susreta eksperata velike američke studije sa ekspertima iz Evrope koji se bave hormonskom terapijom. Radovi su bili dobro dokumentovani, diskusija je bila veoma konstruktivna, a kao rezultat svega napravljen je tekst koji predstavlja praktično vodič za lekare koji se bave ovom problematikom. Naše „Multidisciplinarno udruženje za menopauzu i andropauzu (MUMIA)” dalo je članovima udruženja preveden tekst u izvornom značenju u vidu brošure, a 18.10. prošle godine u okviru obeležavanj asvetskog dana menopauze imali smo prepodnevnu sesiju posvećenu samo jednoj temi: rezultati američke studije. Ove godine svetski dan menopauze obeležili smo takođe prepodnevnom sesijom sa jednom temom: Dojka strahovi i rizici. Cilj nam je bio da podsetimo lekare o čemu

treba da nauče svoje pacijentkinje kako bi rano otkrile promene na dojčkama od dvadesete godine života pa nadalje, što bi za rezultat imalo rano otkrivanje neželjenih promena, a samim tim i intervenciju na vreme.

Da se vratimo na konsenzus iz Atine.

Da bi se govorilo o neželjenom efektu hormona neophodna je studija u kojoj bi paralelno bili analizirani rezultati više vrsta preparata i više načina primene leka (znači ne samo tableta).

Osnovni postulati konsenzusa su:

Terapija estrogenima poboljšava kvalitet kože, ubrzava zarastanje rana. Estroprogestageni i modulatori receptora tzv. SERM-ovi indikovani su u cilju održavanja ili poboljšavanja memorije u kasnoj menopauzi.

Iako postoje alternative za prevenciju i terapiju osteoporoze hormoni su najefektivnija terapija osteoporoze u menopauzi.

Estrogenima se leče atrofija vagine i posledična dispareuniya, dok se libido poboljšava testosteronom. Prema raspoloživim podacima ne predlaže se upotreba konjugovanih equin estrogena + mekroksiprogesteron acetata (CEE+MPA) za primarnu i sekundarnu prevenciju kariovaskularnih bolesti, ali su nepoznati efekti drugih u Evropi upotrebljivanih estro-progestagena te su neophodna dalja ispitivanja. U žena koje koriste CEE ili oralne estrogene, Tamoxifen, Raloxifen postoji povećan rizik za nastajanje dubokih venskih tromboza i plućnih embolija.

Kada govorimo o praktičnim aspektima svega ovoga jedina indikacija za primenu hormona jeste nedovoljna koncentracija estrogena. Princip koji se mora ispoštovati jeste dati najmanju efikasnu dozu, međutim ovo pravilo ne važi ukoliko je došlo do ranog prestanka funkcije jajnika znači pre 40-te godine života.

Realnost nakon rečenog: svaka žena pre dobijanja terapije mora biti ispitana kako bi ordinirajući lekar dao adekvatnu terapiju. Ne mogu se dati hormoni bez predhotnog ispitivanja niti treba dozvoliti da žena sama sebi ordinira terapiju, na osnovu toga što njenoj prijateljici veoma odgovara jedna vrsta leka. Ako je žena na terapiji neophodno je da odlazi do ordinirajućeg lekara jednom u 4-6 meseci. Nikako ne treba uzimati terapiju bez redovnih kontrola jer to je jedini način ranog otkrivanja svih onih bolesti koje se javljaju u podmaklom životnom dobu kojima je žena izložena ulaskom u menopauzu odnosno klimakterijum.

Zašto se poslednjih dekada toliko razgovara o klimakterijumu? Još uvek često možete čuti rečenicu: „Kako je bilo tvojoj majci izdržaćeš i ti”. Nisam zagovornik takve konstatacije, zbog toga što u vreme kada su naše majke bile mlade nije bilo tolikih mogućnosti za dijagnozu i terapiju. Sem toga životni vek žena ima tendenciju produžavanja. U XIX veku 30% žena doživelo je 51 godinu, danas preko 60% žena živi duže od 75 godina. Tehnološki razvoj stvara starije nacije, te u perspektivni svih zemalja pa i naše stoji da ćemo imati znatno veći procenat populacije koja je starija od

60 godina. Prema tome neophodno je da vodimo računa o kvalitetu života žena. Time nisam rekla da taj kvalitet zavisi samo pro primene hormona. Način života i štetne navike (cigarete, alkohol, fizička inaktivnost, nepravilan režim ishrane, seksualni promiskuitet..) značajno se odražavaju na kvalitet života žene posle pete decenije i kasnije. Uz sve to je veoma važno šta smo nasledili od roditelja u odnosu na naklonot prema nekim bolestima.

SUBJEKTIVNI OSEĆAJ JE PRIRODNI MARKER FIZIOLOŠKOG STANJA TOKOM TERAPIJE, ali sprečiti razvoj degenerativnih promena na krvnim sudovima upotrebom hormona u periodu menopauze prema raspoloživim studijama nije moguće. Zato postoje neoborivi pokazatelji koji ukazuju da hormoni održavaju kvalitet kostiju nakon menopauze. Mnoge žene koje započnu terapiju ulaskom u menopauzu na prvoj kontroli izgovore rečenicu VRATILA SAM SE U NORMALU, što znači da smo primenom terapije uticali samo na simptome koji nastaju kao posledica nedovoljne koncentracije hormona jajnika.

Koliko dugo treba davati hormone zavisi od osnovnog razloga zbog kojih je žena započela terapiju. Preporuka je da za akutne simptome koji se odnose na valunge ne treba davati duže od 2 godine, međutim to svakako zavisi od starosti žene. Ako je ušla u menopauzu sa 32 godine terapija treba da traje bar onoliko koliko iznsoi prosečna starost nastanka menopauze za određeno geografsko područje, a to je za naše podneblje 48–52 godine.

Prema tome ako me neko pita da li sam pristalica hormonske terapije? Uvek odgovorim da ali! To znači nisam pristalica davanja hormona a da ne znam osnovni razlog zašto, da ne znam kakvi su hormoni žene kojoj dajem terapiju i da ne znam dobro ličnu, porodičnu anamnezu kao i životne navike žene kojoj treba dati hormone.