

АНАЛИЗА КОНТРОВЕРЗЕ ФАРМАКОТЕРАПИЈЕ У ПРОНАЛАЖЕЊУ ОПТИМАЛНОГ
ТРЕТМАНА ЗА КЛИМАКТЕРИЧНЕ, МЕНОПАУЗАЛНЕ И ПОСТМЕНОПАУЗАЛНЕ СИМПТОМЕЈелена Милић,¹ Светлана Вујовић²¹ Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Београд, Србија² Национални центар за инфертилитет и ендокринологију пола, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Универзитетски клинички центар Србије, Београд, СрбијаCONTROVERSY OF PROPOSED PHARMACOTHERAPY IN FINDING THE OPTIMAL
TREATMENT FOR CLIMACTERIC, MENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL SYMPTOMSJelena Milić,¹ Svetlana Vujović²¹ Institute of Public health of Serbia „Dr Milan Jovanović - Batut”, Belgrade, Serbia² National Centre for infertility and Endocrinology of Gender, Clinic for endocrinology diabetes and metabolic disorders, University Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Наше писмо уреднику анализира сазнања о интензитету и учесталости паралелног појављивања вазомоторних, соматских и психолошких симптома у климактеријуму, менопаузи и понеких у постменопаузи. Написан је да подстакне стручну и научну јавност да критички анализира питања и да предложи одређени правац деловања унутар могућности репродуктивне ендокринологије, менталног здравља и методологија расположивих за примену опција лечења. Писмо уреднику такође пружа најновију перспективу сазнања која служи сврси и покреће контроверзну тему у нади да ће се боље разумети концепт (симптома и третмана).

Учешћем на 19. Светском конгресу о људској репродукцији, одржаном од 15. до 18. марта 2023. у хотелу Хилтон у Венецији, Италија, стекли смо прилику да презентујемо наше истраживање и остваримо увид у најновије трендове хумане репродуктивне медицине. Тема коју смо представили, под насловом „Удружени вазомоторни и психолошки симптоми у менопаузи: проналажење оптималног третмана и националне стратегије“ [1], фокусира се на транзицију кроз менопаузу која обухвата период од репродуктивне фазе до менопаузе. Нагласили смо да психолошки, соматски и вазомоторни симптоми значајно нарушавају квалитет живота. Савремене жене доживљавају симптоме везане за климактеријум током једног битног дела очекиваног трајања живота. Оптимални третмани и националне стратегије нису довољно истражени [1].

Менопауза представља период у животу жене који наступа годину дана након последње менструације и траје до краја живота [2]. Климактеријум обухвата период од репродуктивне фазе до менопаузе. Фактори који утичу на климактеријум су: раса, физичка активност, начин живота. Након менопаузе, жена не може да

Our letter to the editor analyzes the knowledge about the intensity and frequency of the parallel occurrence of vasomotor, somatic and psychological symptoms in climacterium, menopause and sometimes in postmenopause. It is written to encourage the public to critically analyze these issues and, to suggest a specific course of action within the possibilities of reproductive endocrinology, mental health, and the methodologies available to implement treatment options. The letter to the editor also provides the latest perspective on knowledge that serves a purpose and raises a controversial topic hoping for better understanding of the concept (of symptoms and treatment).

Participation in the 19th World congress on human reproduction held from 15 – 18 March 2023 in Hotel Hilton, Venice, Italy, gave us the opportunity to present our research and gain insight into most recent trends of human reproductive medicine. The theme that we presented was titled „Co-occurrence of vasomotor, somatic and psychological symptoms in menopause: finding optimal treatment and national strategy“ [1], focused on transition through menopause which includes life periods from the reproductive phase till menopause. We have highlighted that psychological, somatic, and vasomotor symptom significantly affect quality of life. Modern women experience symptoms linked with climacterium during an important part of their life expectancy. Optimal treatments and national strategies have not been sufficiently researched. [1].

Menopause represents a period in a woman's life that occurs one year after the last menstruation and lasts for the rest of her life [2]. Climacterium includes the period from the reproductive phase to menopause. Factors influencing climacterium are: race, physical activity, way of living. After menopause, a woman cannot become pregnant, except in rare cases when specialized fertility treatments are used.

затрудни, осим у ретким случајевима када се користе специјализовани третмани за неплодност. Већина жена доживљава менопаузу између 45. и 55. године живота као природни део биолошког старења. Менопауза је узрокована губитком фоликуларне функције јајника и падом нивоа естрогена у крви. Један од главних узрока менопаузе су хормоналне промене: висок ниво гонадотропина и низак ниво естрадиола и прогестерона. Појава менопаузе код жена у Србији је око 50. године. Превремена оваријална инсуфицијенција има следеће карактеристике: последња менструација пре 40. године, фоликул стимулишући хормон FSH >40 IU/L и естрадиол <50 pmol/l [3]. Сматрамо да је рана физиолошка менопауза (преурањена) у доби <40 година, ранија нормална у доби 40–44 године, нормална 45–55 година и касна менопауза >55 година [4]. Такође, климактеријум може бити постепен, обично почиње променама у менструалном циклусу. „Климактеријум“ се односи на период када се ови знаци први пут примећују и завршава се годину дана након последње менструације. Климактеријум може трајати неколико година (до деценије) и може утицати на физичко, емоционално, ментално и социјално благостање. Са годинама су све чешћи падови, што је посебно штетно за жене у менопаузи и постменопаузи због појаве и последица остеопорозе које су теже него код мушкараца истих старосних група. Ризик од штетних интеракција са лековима је веома висок јер је самолечење један од најважнијих здравствених проблема, посебно код жена у менопаузи и постменопаузи. Општи физички ефекти поремећаја повезаних са употребом алкохола су такође исцрпљујући [5]. Различите нехормонске и хормонске интервенције могу помоћи у ублажавању симптома климакса [6]. Најдоминантнији симптоми се могу класификовати као психолошки, соматски и вазомоторни симптоми који се истовремено јављају и значајно нарушавају квалитет живота (Табела 1). Међу симптомима најчешћи и најизраженији су: повишен крвни притисак (тестостерон, поремећај андрогена и естрогена), смањена еластичност великих крвних судова, поремећај липида, дебљање, остеопороза, губитак женствености, депресија и изолација. Симптоми који се јављају током и након климактерија значајно се разликују од особе до особе. Неки имају мало симптома ако их има. За друге, симптоми могу бити озбиљни и утицати на свакодневне активности и квалитет живота. У нашем презентованом раду, проценена преваленција климактеријских симптома била је присутна код 70% жена због високих гонадотропинских хормона и ниских гонадостероида. Од наведеног удела симптома, 70% се приписује лошем квалитету живота (енг. *quality of life*, QoL) жена: анксиозност (80%), физичка и ментална исцрпљеност (70%), проблем са спавањем (60%), раздражљивост (60%), нелагодност у

Most women experience menopause between the age of 45 to 55 as a natural part of biological ageing. Menopause is caused by the loss of ovarian follicular function and a decline in circulating blood oestrogen levels. One of the main causes of menopause are hormonal changes: high gonadotropin hormone levels and low estradiol and progesterone. Occurrence of menopause in women in Serbia is around 50 years of age. Premature ovarian failure is characterized by the last menstruation before the age of 40, Follicle stimulating hormone (FSH) >40 IU/L and oestradiol <50 pmol/l [3]. We consider that early physiological menopause (premature) is in the age <40 years; early normal in the age of 40–44 years; normal in the age of 45–55 years; and late menopause >55 years [4]. Also climacterium can be gradual, usually beginning with changes in the menstrual cycle. ‘Climacterium’ refers to the period when these signs are first observed and ends one year after the final menstrual period. Climacterium can last for several years (up to a decade) and can affect physical, emotional, mental and social well-being. With age, falls are more frequent which is especially harmful for menopausal and postmenopausal women due to the onset and consequences of osteoporosis that are more severe than in men in the same age groups. The risk of harmful medication interactions is very high as self-medication is one of the most important health concerns, especially in women in menopause and in postmenopause. The general physical effects of alcohol use disorder are also more debilitating [5]. A variety of non-hormonal and hormonal interventions can help alleviate climacteric symptoms. [6] The most dominant symptoms can be classified as psychological, somatic, and vasomotor co-occurring symptoms and significantly impairing quality of life (Table 1). Among the symptoms, most frequent and prominent ones are high blood pressure (testosterone, disorder of androgens and estrogens), lower elasticity of large blood vessels, lipid disorder, gaining of weight, osteoporosis, loss of femininity, depression, and isolation. Symptoms occurring during and following climacterium vary substantially from person to person. Some have few if any symptoms. For others, symptoms can be severe and affect daily activities and quality of life. In our presented paper, the estimated prevalence of climacteric symptoms was present in 70% of women due to high levels of gonadotropin hormones and low levels of gonadosteroides. Out of the mentioned share of symptoms, 70% were attributed to poor quality of life (QoL) of women: anxiety (80%), physical and mental fatigue (70%), sleeping disorders (60%), irritability (60%), joint and muscular discomfort (56%) and heart problems (55%). The most classical symptom of menopause i.e., hot flushes were reported in as high as 40%. The mean age of women that enter menopause ranges from 44 to 45 years, with the most frequently established interval: 47.5 to 51. The QoL was impaired in

зглобовима и мишићима (56%) и проблеми са срцем (55%). Најкласичнији симптом за менопаузу, валунзи тј. таласи врућине, пријављени су у чак 40% случајева. Просечна старост жена које ступају у менопаузу се креће од 44 до 45 година са најчешће утврђеним оквиром: 47,5 до 51. Квалитет живота је био нарушен код 70% испитаница укључених у истраживање, а психолошки симптоми се највише приписују лошем квалитету живота. Оптимални третмани и националне стратегије нису довољно истражени.

70 % of subjects included into the studies, and the psychological symptoms attributed to the poor QoL the most. Optimal treatments and national strategies have not been sufficiently investigated.

Табела 1. Симптоми климактеријума

Table 1. Symptoms of climacterium

Физички <i>Physical</i>	Сексуални <i>Sexual</i>	Психолошки <i>Psychological</i>
Валунзи (40%) <i>Hot flushes (40%)</i>	Смањени либидо <i>Lower libido</i>	Честе промене расположења <i>Frequent mood swings</i>
Ноћно знојење <i>Night sweats</i>	Диспареунија (сувоћа вагине услед ниског естрогена) <i>Dyspareunia (vaginal dryness due to low estrogen)</i>	Анксиозност (80%) <i>Anxiety (80%)</i>
Палпитације услед ниског естрогена <i>Palpitations due to low estrogen</i>		Нервоза <i>Nervousness</i>
Проблеми са срцем (56%) <i>Heart problems (56%)</i>		Снижена концентрација <i>Lower concentration</i>
Инсомнија (60%) <i>Insomnia (60%)</i>		Забораваост <i>Forgetfulness</i>
Болови у зглобовима (56%) <i>Joint pains (56%)</i>		
Главобоље <i>Headaches</i>		
Поремећаји генито-уринарног тракта <i>Disorders of the genitourinary system</i>		

У овом писму анализирамо могуће смернице за оптималне третмане за жене у транзицији у менопаузи у циљу њиховог бољег квалитета живота (QoL).

In this Letter we analyze guidance for optimal treatments and national strategy for woman in menopausal transition to better their Quality of life (QoL).

Из перспективе најновијих сазнања

Current knowledge perspective

Модерне жене доживљавају климактеричне симптоме током једне половине очекиваног трајања животног века, јер је животни век дужи. Већина жена улази у менопаузу у 40-им годинама [7], а очекивани животни век при рођењу у ЕУ процењен је на 80,1 годину 2021. (0,3 године мање него 2020), достижући 82,9 година за жене (0,3 мање него 2020) и 77,2 године за мушкарце (0,3 године мање него 2020) [8]. То је једноставан али моћан начин да се илуструје развој морталитета. Доктрина еволуционе медицине подстиче на размишљање о неопходности поновне процене примене хормонске супституционе терапије. На основу представљених података, недавна студија предлаже додатне могућности за превенцију болести и смањење морбидитета код жена у постменопаузи путем примене терапије [9].

Modern women experience climacteric symptoms during one half of the expected life duration, as life span is longer. Most women enter menopause in their 40s [7] and life expectancy at birth in the EU was estimated at 80.1 years in 2021 (0.3 years lower than in 2020), reaching 82.9 years for women (0.3 lower than in 2020) and 77.2 years for men (0.3 year lower than in 2020) [8]. It is a simple but powerful way of illustrating the developments in mortality. The doctrine of evolutionary medicine encourages a reassessment of hormone replacement therapy (HRT). Based on data presented, the recent study proposes additional opportunities for disease prevention and morbidity reduction in postmenopausal women [9].

Мишљења супротстављених становишта која директно побијају став аутора

Неке од претходних студија повезују хормонску супституциону терапију коришћену за ублажавање симптома менопаузе са много озбиљних ризика у случају коришћења на дужи рок. Ризик од разних здравствених тегоба се повећао већ након годину дана, а потом наставља да расте. Код жена које су биле на терапији естрогеном и прогестиним утврђени су следећи проблеми: повећава се ризик од прелома костију, повећава се ризик од кардиоваскуларних болести (проблеми са срцем и крвним судовима) и рака дојке [10]. Жене које су узимале само естроген или естроген плус прогестин имале су повећан ризик од уринарне инконтиненције [11,12]. Међу женама од 65 и више година, оне које су узимале само естроген или естроген плус прогестин имале су повећан ризик од развоја деменције [13, 14]. Жене које су узимале комбиновану хормонску терапију или само естроген имале су повећан ризик од можданог удара, крвних угрушака и срчаног удара. За жене у обе групе, међутим, овај ризик се вратио на нормалне нивое након што су престале да узимају лекове [11].

Мишљења аутора

Са друге стране, тим аутора дели различито мишљење у вези са хормонском супституционом терапијом, за коју се сматра да је вероватно да представља један од најутицајнијих аспеката развоја превентивне медицине у западном свету у последњих педесет година, међутим дугорочна комплијанса хормонског супституционог третмана је и даље мањкава. Извештава се да до 75% жена које почну да узимају хормонску супституциону терапију прекидају са лековима у првих 6 месеци. Лоша комплијанса може произаћи из недостатка свести о предностима хормонске супституционе терапије, или из бројних уобичајених неспоразума. Посебно би могла бити од значаја идеја да хормонска супституциона терапија није природна и да ће изазвати повећање телесне тежине, рак или непријатне нуспојаве. Иако се, у стварности, нежељени ефекти (обично када се узимају прогестогена хормонска супституциона терапија, или у комбинацији са естрогеном) могу наравно појавити у оквиру хормонске супституционе терапије, они се обично могу решити променама, тј. подешавањима у оквиру самог третмана. Студије о ефикасности и безбедности естрогена током 12 дана у сваком циклусу, након чега следи 10 дана прогестерона, показују да је ефикасан у ублажавању симптома менопаузе и повећању лумбалне и кичмене коштане масе. Естроген је био ефикасан и добро се толерише као референтни орални третман (коњуговани естрогени), а његова при-

The opposing viewpoint directly refuting the authors' position

Some authors link hormone replacement therapy (HRT) used for easing symptoms of menopause with a lot of serious risks if used over the long term. The risk of various health problems has already increased after one year and has then continued to increase. The following disadvantages were found in women who had been treated with estrogen and progestin: increased risk of bone fractures, increased risk of cardiovascular disease (heart and blood vessel disorders) and breast cancer [10]. Women who took estrogen alone or estrogen plus progestin had an increased risk of urinary incontinence [11,12]. Among women in the age of 65 and older, those who were taking estrogen alone or estrogen plus progestin had an increased risk of developing dementia [13, 14]. Stroke, blood clots, and heart attack. Women who took either combined hormone therapy or estrogen alone had an increased risk of stroke, blood clots, and heart attack. For women in both groups, however, this risk returned to normal levels after they stopped taking the medication [11].

Opinions of the authors

On the other hand, the authors are of the opinion related to hormone replacement therapy, which is considered as probably one of the most influential developments in preventive medicine in the Western world for last fifty years, yet long-term compliance with this treatment remains deficient. Up to 75% of women who start HRT are reported to drop out within the first 6 months. Poor compliance may arise from a lack of awareness of the benefits of HRT, or from several common misunderstandings. Especially the idea that HRT is not natural, and will cause weight gain, cancer, or unpleasant side effects. While, in reality, side effects (usually when taking progestogenic HRT or combined with estrogen) may of course occur on HRT, they can normally be handled by a change in the treatment i.e., by adjustment with the treatment. Studies of the efficacy and safety of oestrogen during 12 days in each cycle, followed by 10 days of progesterone show to be effective in relieving menopausal symptoms and increasing lumbar and spinal bone mass. Oestrogen was as effective and well-tolerated as a reference oral treatment (conjugated estrogens), and its twice weekly application may be considered to promote compliance [15]). Besides the menopausal hormone therapy that can be administered in the form of tablets, injections, gels, the authors recommend metformin - for co-occurring insulin resistance, anxiolytics for mental health symptoms with psychotherapy to better the overall quality of life.

мена два пута недељно може се сматрати за унапређење комплијансе [15]. Поред хормонске терапије у менопаузи која се може примењивати у облику таблета, инјекција, гелова, аутори препоручују метформин – за истовремено јављање инсулинске резистенције, анксиолитике – за симптоме менталног здравља, са психотерапијом за побољшање укупног квалитета живота.

Алтернативна решења у односу на хормонску супституциону терапију

Због релативно ниског прихватања ХНЛ-а, постоје жене које могу да лече симптоме транзиције у менопаузи на други начин. Било да жене не могу да узимају ХНЛ или одлуче да не узимају, оне могу бити отворене да размотре алтернативне начине контроле својих симптома менопаузе. Алтернативе ХНЛ-у укључују мере животног стила, као што су редовно вежбање, здрава исхрана, смањење кафе, алкохола и зачињене хране, увођење биљних суплемената и витамина и престанак пушења.

Узимајући у обзир дугогодишње искуство српске ендокринолошке школе, аутори закључују да се увођењем хормонске терапије у менопаузи значајно спречавају компликације у свим органима и системима. Позитиван ефекат хормонске супституционе терапије далеко надмашује појаву нежељених ефеката [12]. Правовремено увођење хормонске терапије сексуалним стероидима код жена у менопаузи и мушкараца са инволуционим хипоандрогенизмом побољшава квалитет живота, смањује морбидитет и морталитет [13].

Закључујемо да се истовременим приступом фармакотерапијским и психотерапијским третманима постиже оптимално третирање описаних климактеричних, менопаузалних и постменопаузалних симптома. Подизање свести путем едукације о транзицији кроз менопаузу и животу у менопаузи, као и третирању и/или спречавању симптома је неопходно.

Литература / References

1. Milić J, Pavlović N., Vujović S Tančić-Gajić M, Ivović M, Arisanović Z, Bošković A, Bojović T, Čelik A, Jovanović M (2023). Udruženi vazomotorni i psihološki simptomi u menopauzi: pronalaženje optimalnog tretmana i nacionalne strategije. In:19. svetski kongres humane reprodukcije: tematski zbornik radova IX naučnog skupa međunarodnog značaja "Humana reprodukcija", 15-19 mart, 2023. Evropsko udruženje humane reprodukcije i embriologije, 2023, Strombeek-Bever, Belgium.
2. Vujovic S. Menopauza [Menopause]. Medić M, editor. Belgrade:Kosmos; 1998. Serbian.

Alternative solutions to HRT

Due to the relatively low acceptance of HRT, there are women who can treat menopausal transition symptoms in another way. Either if women are unable to take HRT or decide not to, they may be open to consider alternative ways of controlling their menopausal symptoms. Alternatives to HRT include lifestyle measures such as exercising regularly, eating a healthy diet, cutting down on coffee, alcohol and spicy foods, herbal supplements, vitamins and stopping smoking.

Considering the long experience of the Serbian school of endocrinology, the authors concluded that the introduction of hormone therapy in menopause significantly prevents complications in all organs and systems. The positive effect far outweighs the occurrence of side effects [12]. Timely introduction of hormone therapy with sex steroids in menopausal women and men with involutinal hypoandrogenism improves the quality of life, reduces morbidity and mortality [13].

We have concluded that concurrent pharmacotherapy and psychotherapy treatments achieve optimal treatment of described climacteric, menopausal and postmenopausal symptoms. Raising awareness via education regarding menopausal transition and life in menopause as well as on treatment and/or preventing symptoms is necessary.

3. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinouadaki I, Moen MH et al. EMAS position statement: Managing women with Premature Ovarian Failure. *Maturitas*, 2010; 67:91–3. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.011>
4. Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, Jaspers L, Stringa N, Milic J et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2017; 60(10):1951–60. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4346-8>
5. Milic, J., Glisic, M., Voortman, T., Borba, L. P., Asllanaj, E., Rojas, L. Z., Troup, J., Kiefte-de Jong, J. C., van Beeck, E., Muka, T., & Franco, O. H. (2018). Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*, 111, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.006>
6. Fact sheets: Menopause [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause#:~:text=Most%20women%20experience%20menopause%20between,changes%20in%20the%20menstrual%20cycle>.
7. Ceylan, B, Özerdoğan, N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2015; 12(1), 43–9. <https://doi.org/10.4274/tjod.79836>
8. Mortality and life expectancy statistics [Internet]. EUROSTAT 2002–2021. [updated 2023 Apr 13; cited 2023 May 31]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mortality_and_life_expectancy_statistics#:~:text=It%20is%20a%20simple%20but,year%20lower%20than%20in%202020.
9. Pollycove R, Naftolin F, Simon JA. The evolutionary origin and significance of menopause. *Menopause*. 2011; 18(3):336–42. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ed957a>
10. Menopause: What are the benefits and risks of long-term hormone therapy? [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. [updated 2020 Jul 2; cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564986/>
11. Menopausal Hormone Therapy and Cancer [Internet]. National Cancer Institute; 2018. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/mht-fact-sheet>
12. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005; 293(8):935–48. <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.935>
13. Gerval MO, Stevenson JC. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017; 9(1). <https://doi.org/10.1211/PJ.2017.20202066>
14. Vujovic S, Ivovic M, Tancic-Gajic M, Marina LjV, Dragojevic-Dikic S. Premature ovarian insufficiency: Optimizing quality of life and long-term effects. In: Panay N, Briggs P, Kovacs GT, editors. *Managing the menopause*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 38–47.
15. Studd J, Panay N, Zamblera D, Leather AT. HRT and long-term compliance: the efficacy and safety of Menorest. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996; 52 Suppl 1:S21–5. PubMed PMID: 8666123



Кореспонденција / Correspondence

Јелена Милић - Jelena Milić
jelena_milic@batut.org.rs