

Okres przekwitania u kobiet. Hormonalna terapia wieku menopauzalnego.



Szpital Kliniczny
im. ks. Anny Mazowieckiej

Lek. Katarzyna Mączka

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej WUM



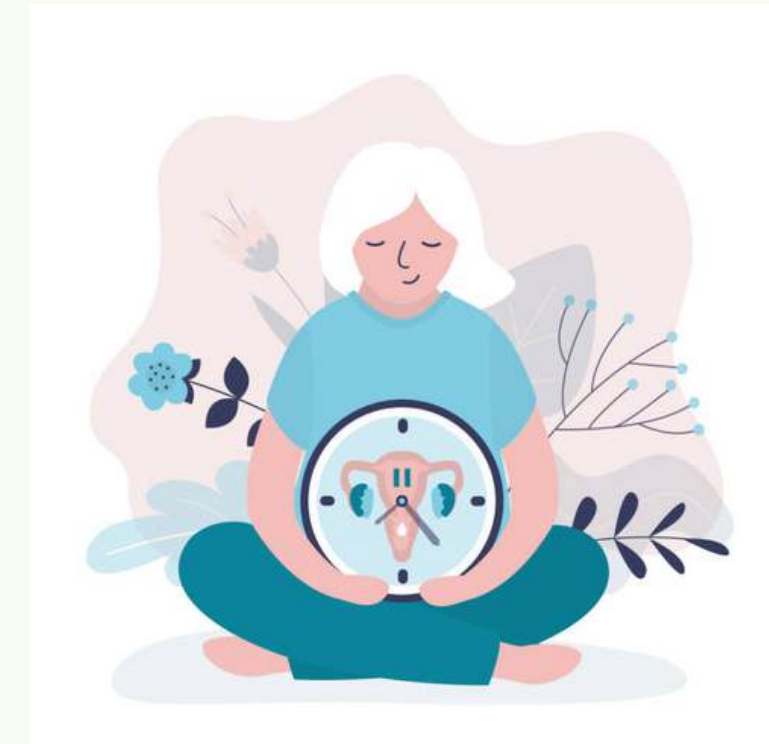
WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Definicje

- Wg definicji WHO, **menopauza** to ostatnie krwawienie miesięczne, po którym przez okres 12 miesięcy nie wystąpiło już kolejne krwawienie i nie stwierdza się żadnych patologicznych przyczyn tego stanu.
- **Przekwitanie** (klimakterium) to okres okołomenopauzalny, wyznaczający etap w życiu kobiety, związany z ustaniem czynności hormonalnej jajników i utratą zdolności do reprodukcji.



Etapy klimakterium



Premenopauza

okres przed menopauzą, gdy mogą pojawić się zaburzenia miesiączkowania, najczęściej zaczyna się po 41 roku życia.

Perimenopauza

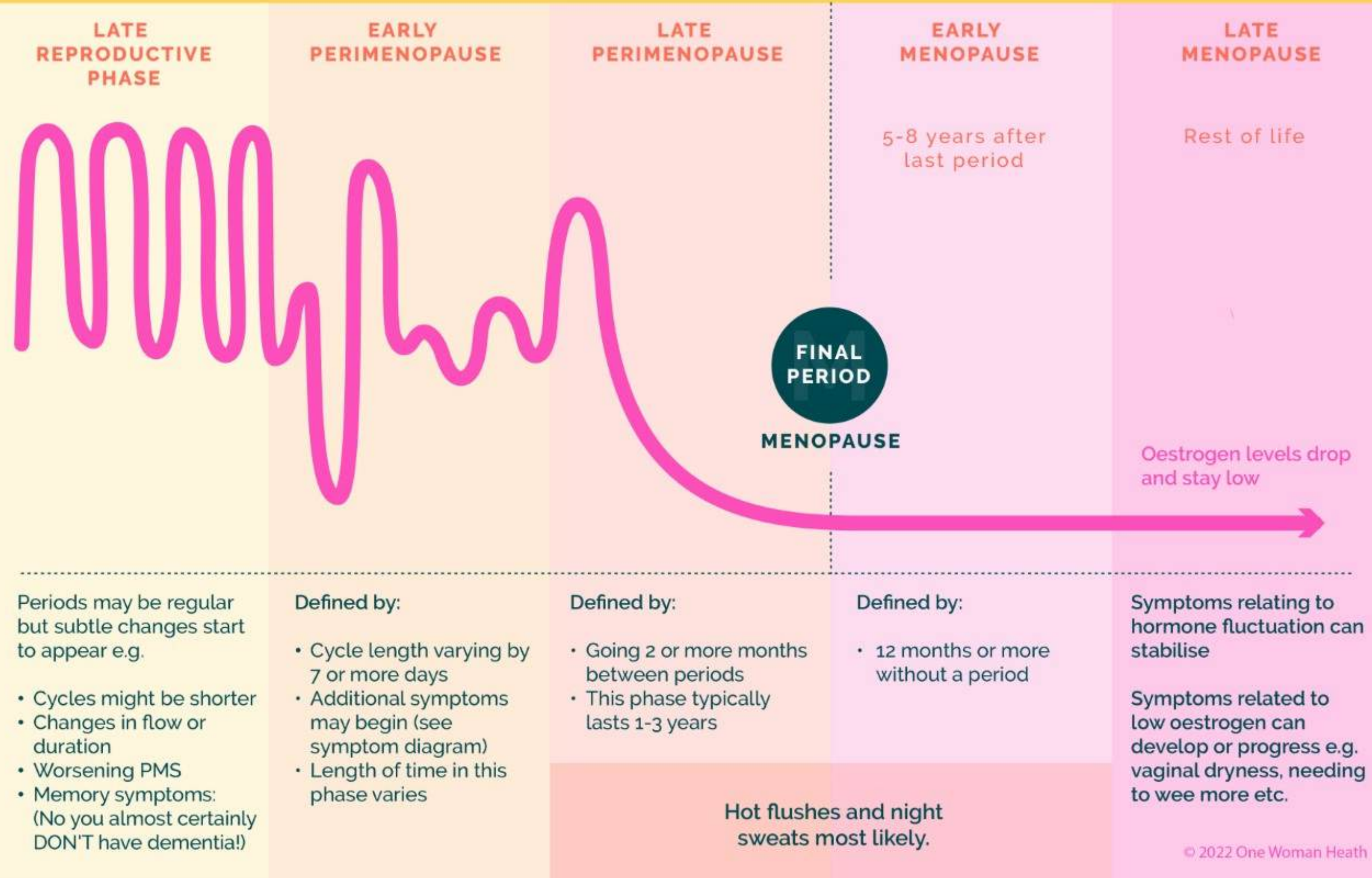
okres okołomenopauzalny, który obejmuje kilka lat bezpośrednio poprzedzających menopauzę oraz 12 miesięcy po menopauzie.

Postmenopauza

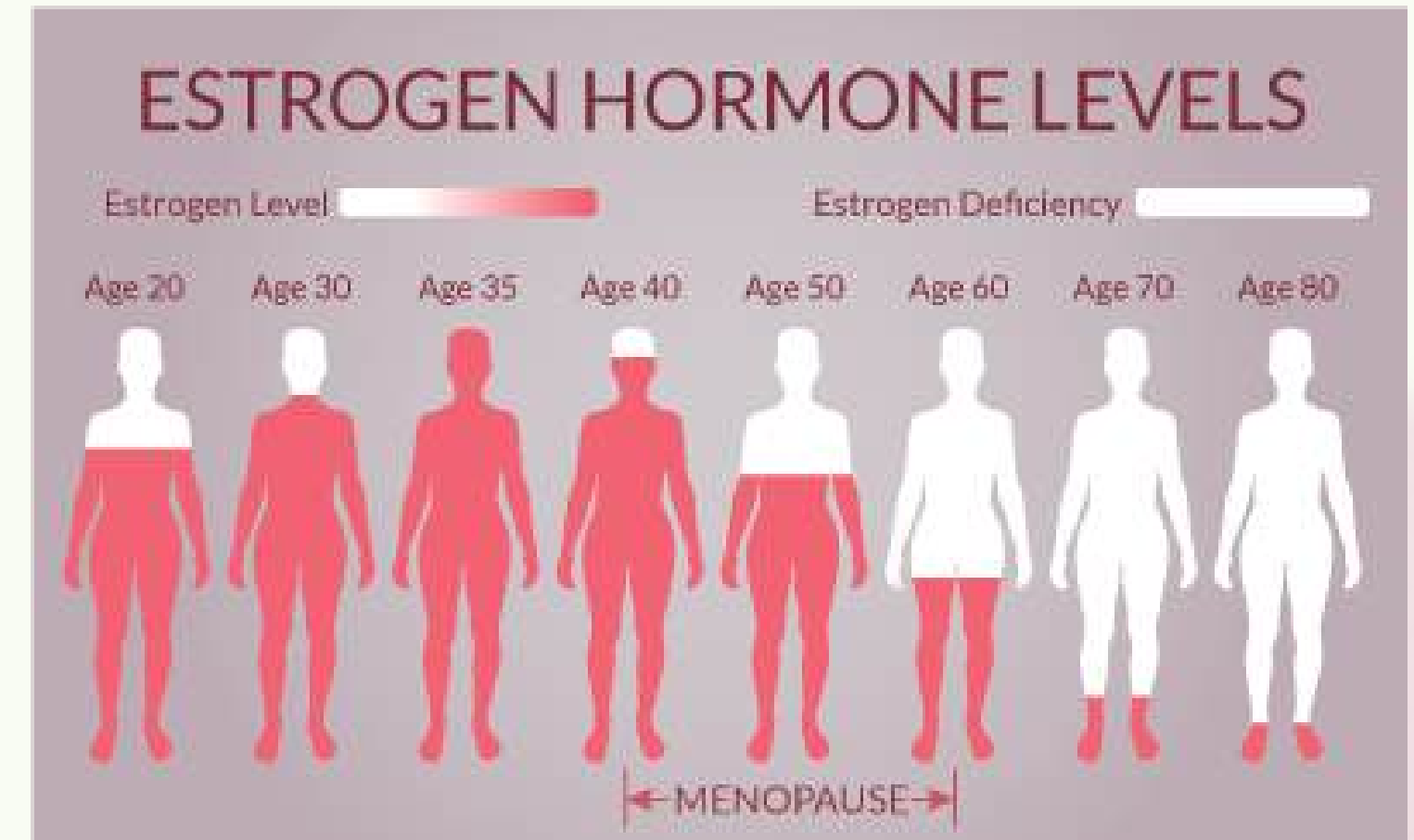
okres życia kobiety następujący od wystąpienia ostatniej miesiączki do końca życia kobiety.

MENOPAUSE MAP

WHERE AM I?



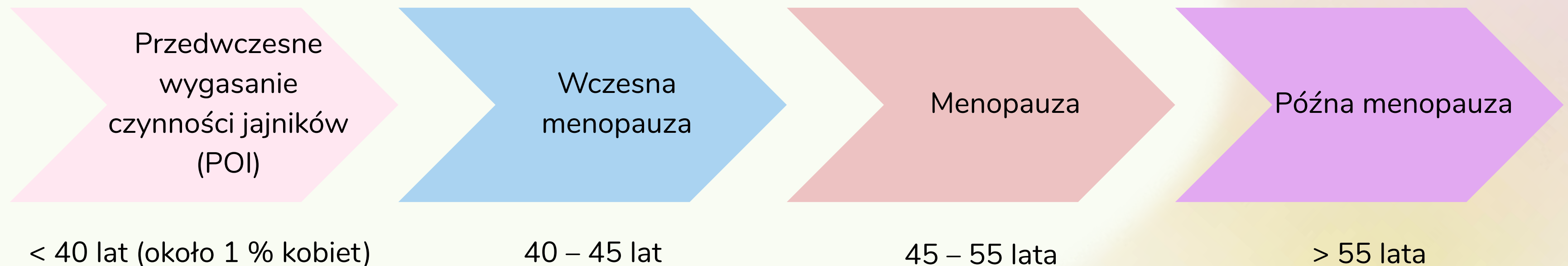
Menopauza



- Średni wiek wystąpienia menopauzy w Polsce to ok. **50-51 lat.**
- Termin „menopauza” pochodzi od greckich słów: “meno” – miesiąc i “pausis” – zatrzymać. Określa trwałe ustanie miesiączkowania.
- Najczęściej menopauza jest konsekwencją naturalnego procesu starzenia. Może być też spowodowana interwencją medyczną polegającą na usunięciu jajników lub macicy z jajnikami, czy też w wyniku trwałego zniszczenia tkanki jajnikowej przez radio- lub chemioterapię.

Wiek menopauzy

- Typowy wiek wystąpienia menopauzy to 45 – 55 lat. Jeśli menopauza rozpoczyna się przed 45 rokiem życia, jest to wczesna menopauza. Późna menopauza definiowana jest, jako ta rozpoczynająca się po 55 roku życia. Menopauza przed 40 rokiem życia oznacza przedwczesne wygasanie czynności jajników (Premature Ovarian Insufficiency - POI).



Czynniki wpływające na wiek menopauzy

1. **Czynniki genetyczne** – mają największy wpływ na wiek wystąpienia menopauzy.
2. **Czynniki środowiskowe i styl życia kobiety** - palenie papierosów, spożywanie alkoholu, niski status socjoekonomiczny mają wpływ na przyspieszenie wieku menopauzy.
3. Innymi czynnikami mającymi wpływ na wiek, w którym kobiety mają swoją ostatnią miesiączkę, w tym **wiek pierwszej miesiączki, poród, wcześniejsze stosowanie doustnej antykoncepcji, wskaźnik masy ciała, etniczne pochodzenie i historia rodziny**.

Table 1 | Geographical variation in age at menopause*

Region or country	n	Number of studies	Mean age at menopause (95% CI)	Heterogeneity (I-squared; %)
Africa	1,175	3	48.4 (48.1–48.6)	0.0
Asia	39,158	8	48.8 (48.1–49.4)	98.9
Australia	9,268	2	51.3 (49.8–52.8)	99.1
Europe	18,692	6	50.5 (50.0–51.1)	96.6
Latin America	18,073	3	47.2 (45.9–48.6)	99.1
Middle East	7,733	8	47.4 (46.9–47.8)	97.2
United States	15,690	6	49.1 (48.8–49.4)	94.6
Total	109,789	36	48.8 (48.3–49.2)	99.6

*Data from REF. 8.

Schoenaker DA et al. Int J Epidemiol. 2014;43(5):1542–62. doi:10.1093/ije/dyu094



Zaburzenia cyklu miesięczkowego

W okresie premenopauzy dochodzi do zaburzeń cyklu miesięczkowego: początkowo następuje skrócenie (**polymenorrhoea**), następnie wydłużenie (**oligomenorrhoea**) cykli miesięczkowych, przedłużające się, krwotoczne miesiączki (**menorrhagia**), acykliczne krwawienia z dróg rodnych (**metrorrhagia**).

W ciągu od 2 – 8 lat przed menopauzą dominuje również brak jajczkowania. Następuje przyśpieszona utrata pęcherzyków jajnikowych. Za istotną granicę uznaje się około **25 tys.**, po czym następuje przyśpieszenie starzenia się jajników, ma to miejsce w wieku 37 -38 lat. Ta utrata koreluje z subtelnym, ale realnym wzrostem poziomu hormonu folikulotropowego (FSH) oraz spadkiem poziomu inhibiny.

Zmiany hormonalne - premenopauza

Zanim wystąpią zaburzenia miesiączkowania i dojdzie do zmniejszenia produkcji estrogenów, obserwuje się obniżenie wydzielania hormonów osi somatotropowej (obniżenie stężenia **GH** oraz **IGF1**), co wiąże się z obniżeniem komórkowej wrażliwości na insulinę. Proces ten występuje u kobiet już w wieku 42–47 lat.

W czasie premenopauzy liczba cykli owulacyjnych spada z 50% w wieku 35 lat do 5% w wieku 45 lat (stężenie **progesteronu** we krwi w cyklach owulacyjnych u kobiet w tym okresie nie wykazuje odchyień od normy). Obserwowany wzrost stężeń **FSH** i **LH** poprzedza menopauzę odpowiednio (średnio) o 6 lat i 4 lata.

Przyczynami wzrostu stężenia FSH są zaburzenia ujemnego sprzężenia zwrotnego z estradiolem — **E2** (wzrost stężenia FSH obserwowano jeszcze przy prawidłowych stężeniach LH i E2) oraz zaburzenia jajnikowo-przysadkowej regulacji wydzielania gonadotropin spowodowane zanikiem **inhibin jajnikowych**.

W okresie premenopauzy dochodzi również do niewielkiego zmniejszenia produkcji androgenów pochodzenia jajnikowego (**testosteron**, **androstendion**) i nadnerczowego (**DHEA**, **DHEAS**), pogłębiającego się następnie w okresie pomenopauzalnym.

Hormonalna menopauza

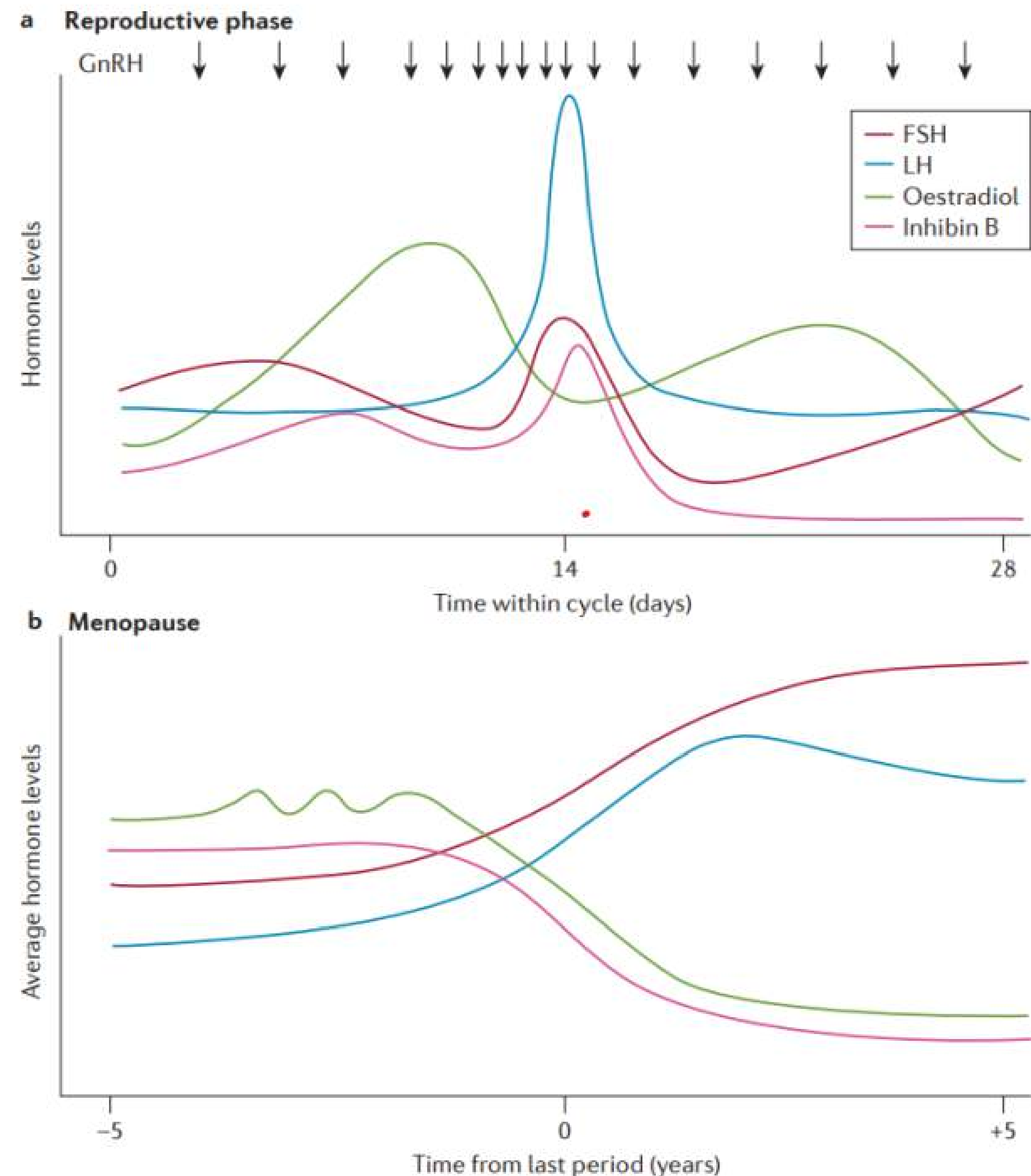
- Stężenie **FSH** w surowicy powyżej 30 j./l i **E2** poniżej 30 pg/ml (współczynnik **FSH/LH** przekracza 1).
- **Gdy produkcja estrogenów spada poniżej 10 mg/dobę, ustaje samoistne miesiączkowanie →** Rozpoczyna to okres pomenopauzalny, w którym dochodzi do ustalenia równowagi hormonalnej organizmu na nowym poziomie - z niskim stężeniem estrogenów i wysokim stężeniem gonadotropin.
- Najwyższe stężenia **FSH** i **LH** obserwuje się 2–3 latach po menopauzie.



Zmiany hormonalne

Wtórny do spadku stężenia hormonów płciowych wzrost stężenia gonadotropin - $\uparrow$ **FSH**, $\uparrow$ **LH**. Wzrost poziomu hormonu folikulotropowego (>20 j.m. /l).

Ostatecznie poziom hormonu folikulotropowego wzrasta 10-20-krotnie, a poziom hormonu luteinizującego wzrasta trzykrotnie. Osiągają maksymalny poziom 1-3 lata po menopauzie, po którym następuje stopniowy spadek obu gonadotropin.



Profil hormonalny po menopauzie

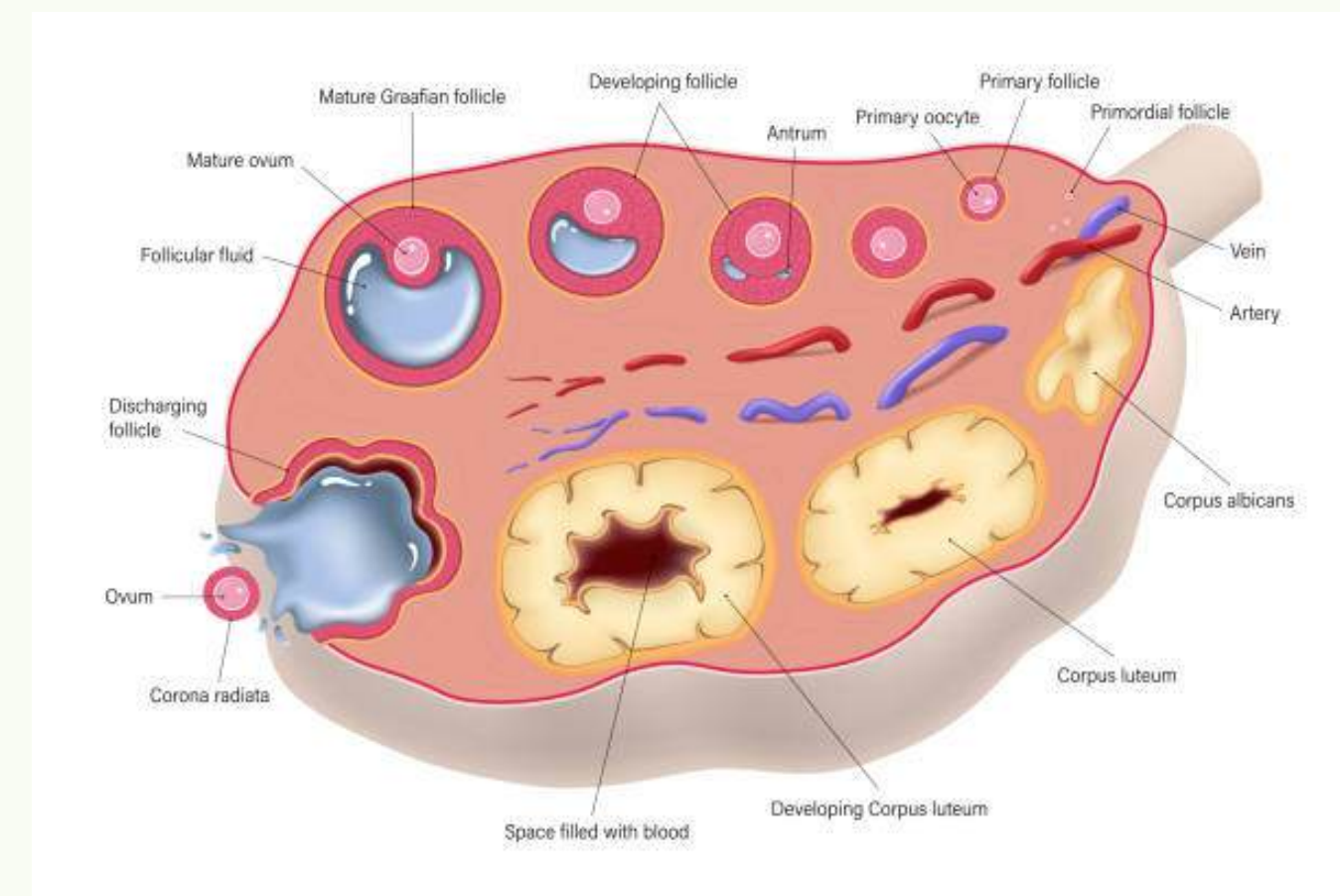
- Czynność hormonalna jajników w okresie pomenopauzalnym jest minimalna: zachodzi tu niewielka produkcja estrogenów i testosteronu (T), a jajnik staje się w tym czasie głównym źródłem testosteronu w organizmie (ok. 50% całej puli). Konwersja T w estradiol (E2) po menopauzie jest niska i nie przekracza 0,1%.
- **Estron (E1) staje się głównym estrogenem u kobiet po menopauzie. Jego głównym źródłem jest obwodowa aromatyzacja androstendionu, która zachodzi m.in. w tkance tłuszczowej, mięśniach, mózgu i wątrobie.**
- Obserwuje się spadek stężenia androgenów produkowanych przez jajniki i nadnercza – ↓ testosteron, ↓ androstendion, ↓ DHEA, ↓ DHEAS.
- Głównym źródłem pomenopauzalnego progesteronu, androstendionu, DHEA i DHEAS jest kora nadnerczy.
- Kiedy pęcherzyki jajnikowe znikną, a spada poziom estrogenów, podwyższone stężenia gonadotropin napędza pozostałe podścielisko tkanki jajnika do poziomu zwiększonej produkcji testosteronu.
- Spadek stężenia SHBG (ang. sex hormone binding globulin) – zwiększenie biodostępności androgenów
- Ze względu na zmiany stosunku androgenów do estrogenów wraz z menopauzą może wystąpić łagodny hirsutyzm, odzwierciedlające wyraźną zmianę stosunku hormonów płciowych.

Zmiany w funkcjonowaniu jajnika - premenopauza

- zahamowanie dojrzewania pęcherzyków Graafa,
- zahamowanie jajczkowania,
- osłabienie czynności ciała żółtego i jego niewydolność - niedobór, a następnie brak progesteronu



wszystkie powyższe zmiany mają związek ze znaczącą redukcją płodności kobiet w tym okresie

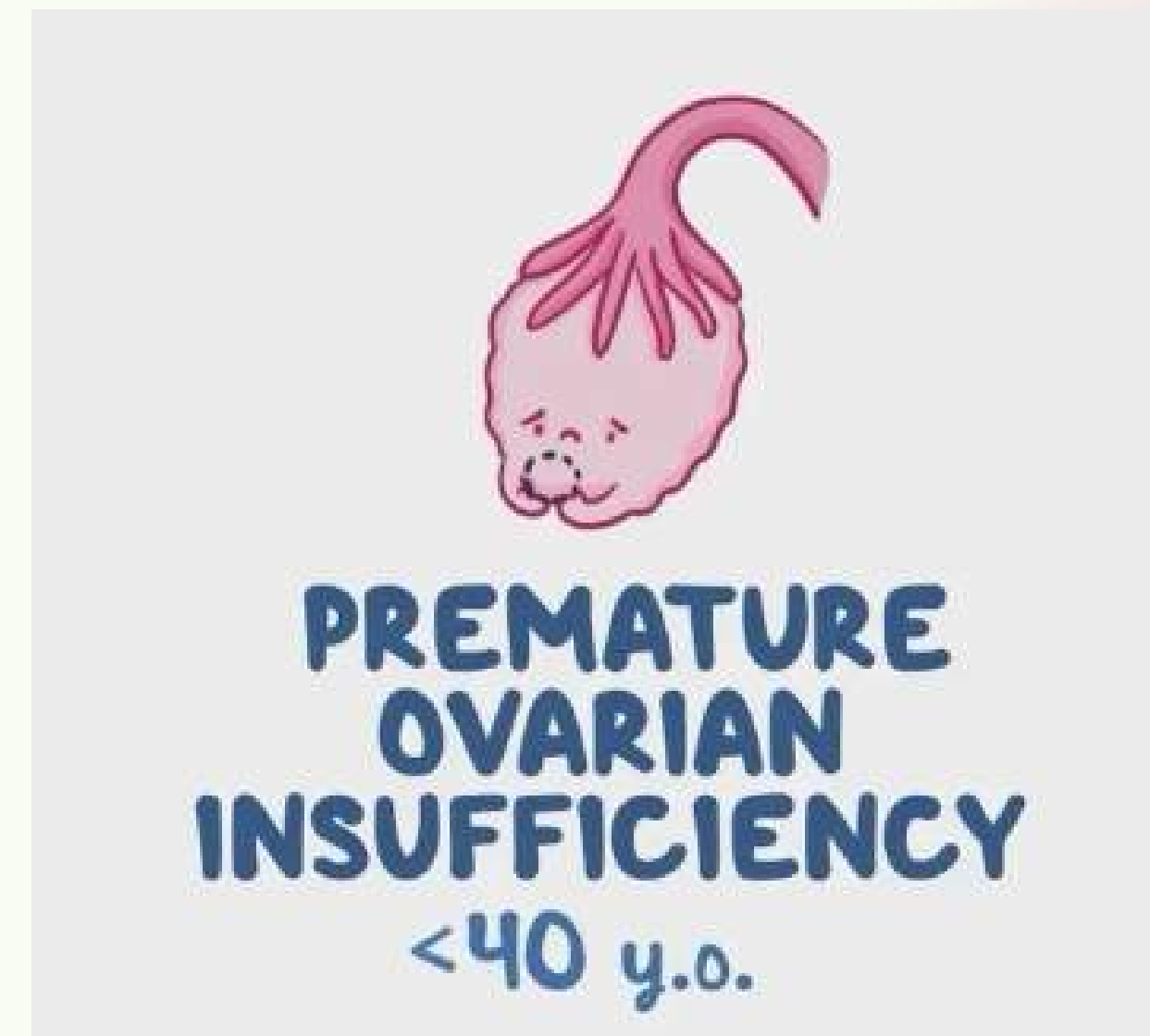


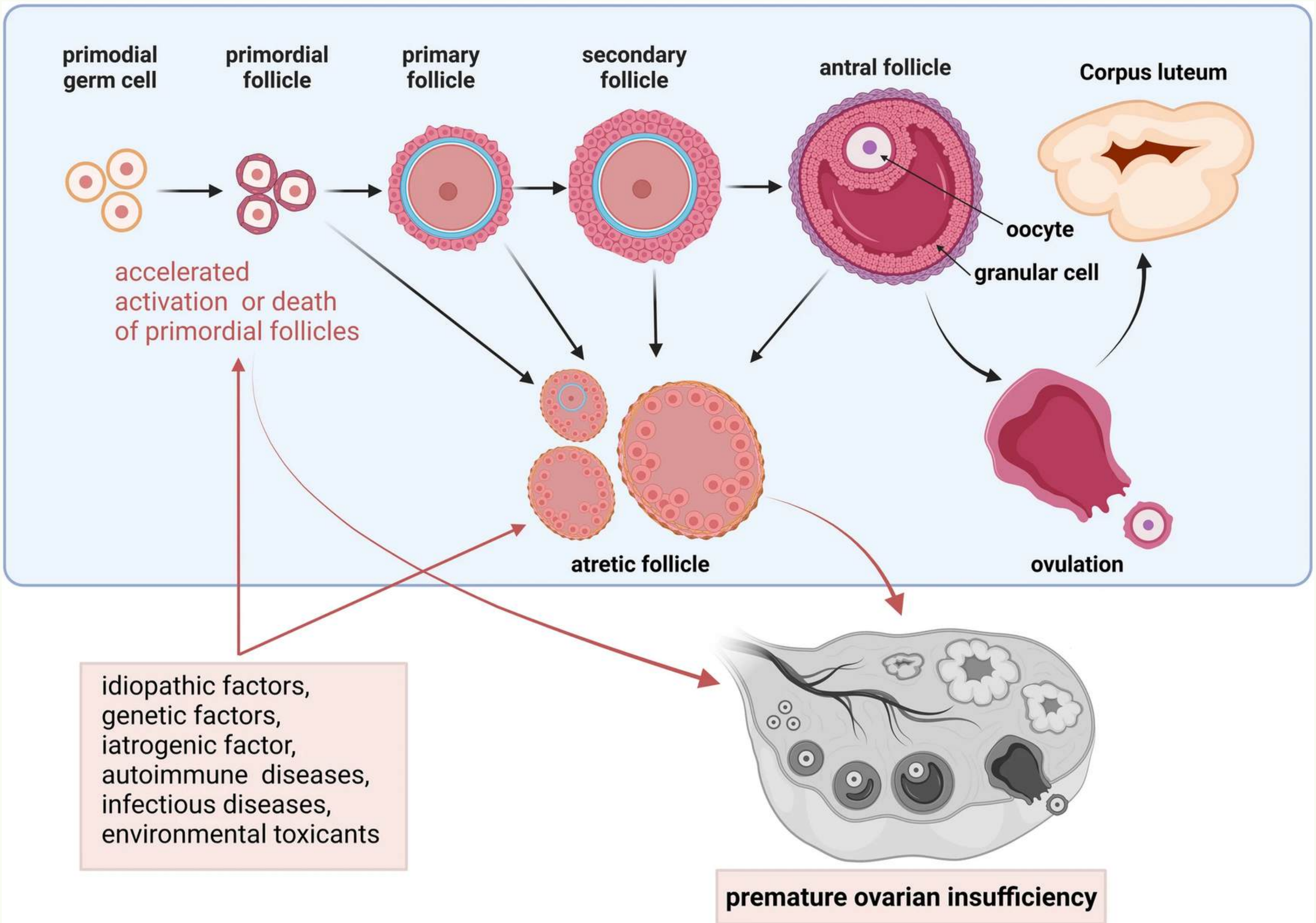
Jajnik po menopauzie

- znaczące zmniejszenia objętości i masy (< 10 g) narządu
- powierzchnia staje się pomarszczona i matowa
- kora jajnika ulega ścieńczeniu — ustaje folikulogeneza
- dominuje warstwa rdzenna ze sklerotycznymi naczyniami krwionośnymi
- niekiedy obserwuje się również przerost podścieliska

Przedwczesne wygasanie czynności jajników (POI)

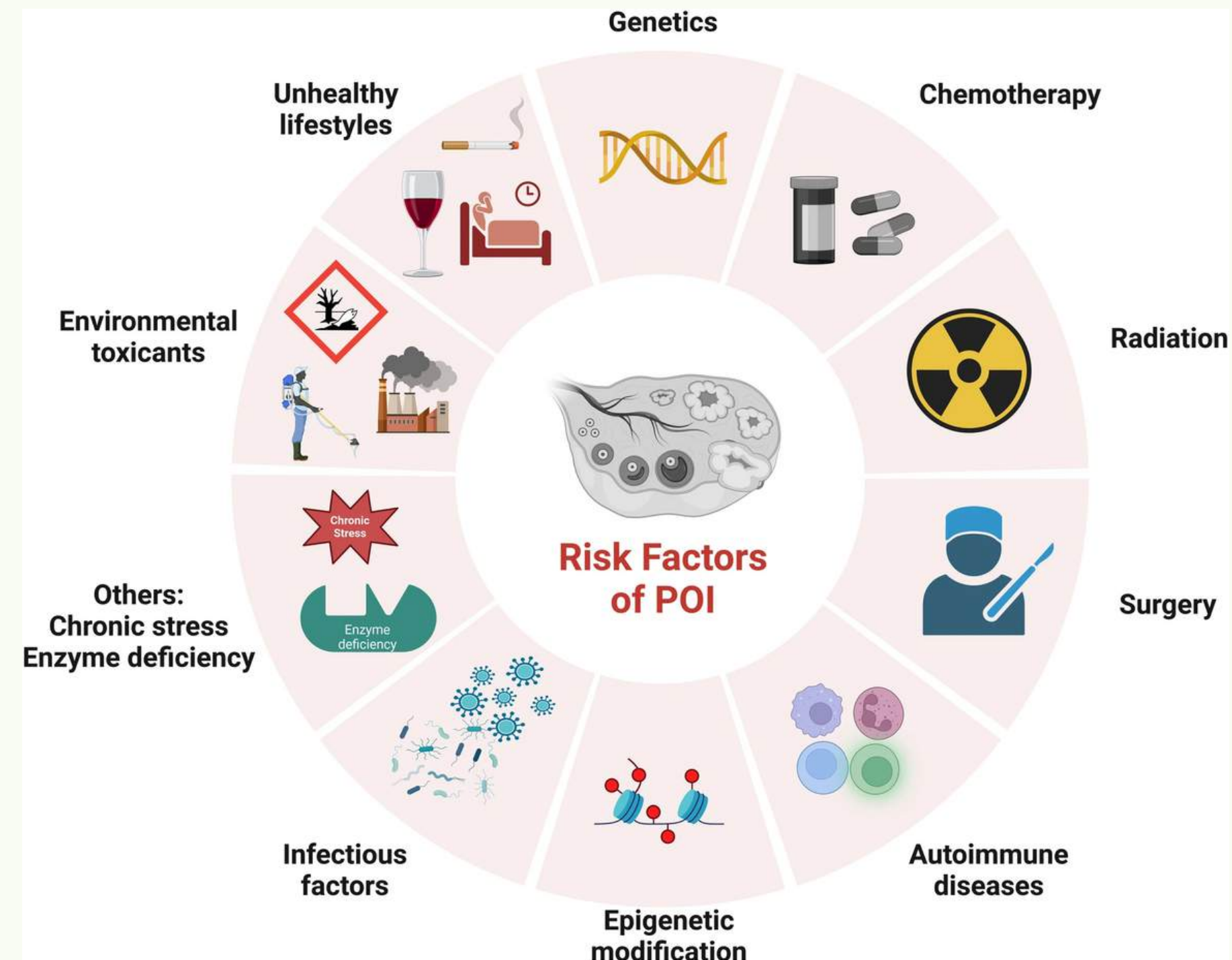
- **Przedwczesne wygasanie czynności jajników (Premarian Ovarian Insufficiency - POI)** to utrata normalnej funkcji jajników (zmniejszona rezerwa jajnikowa) przed 40 rokiem życia.
- Dotyka około **1% kobiet poniżej 40 roku życia i 0,1% kobiet poniżej 30 roku życia**.
Charakteryzuje się brakiem miesiączki/zaburzeniami miesiączkowania ze stanami **hipoestrogennymi i hipergonadotropowymi**.
- POI ma swoje przyczyny genetyczne i niegenetyczne (autoimmunologiczne, toksyny środowiskowe i substancje chemiczne).





Przyczyny POI

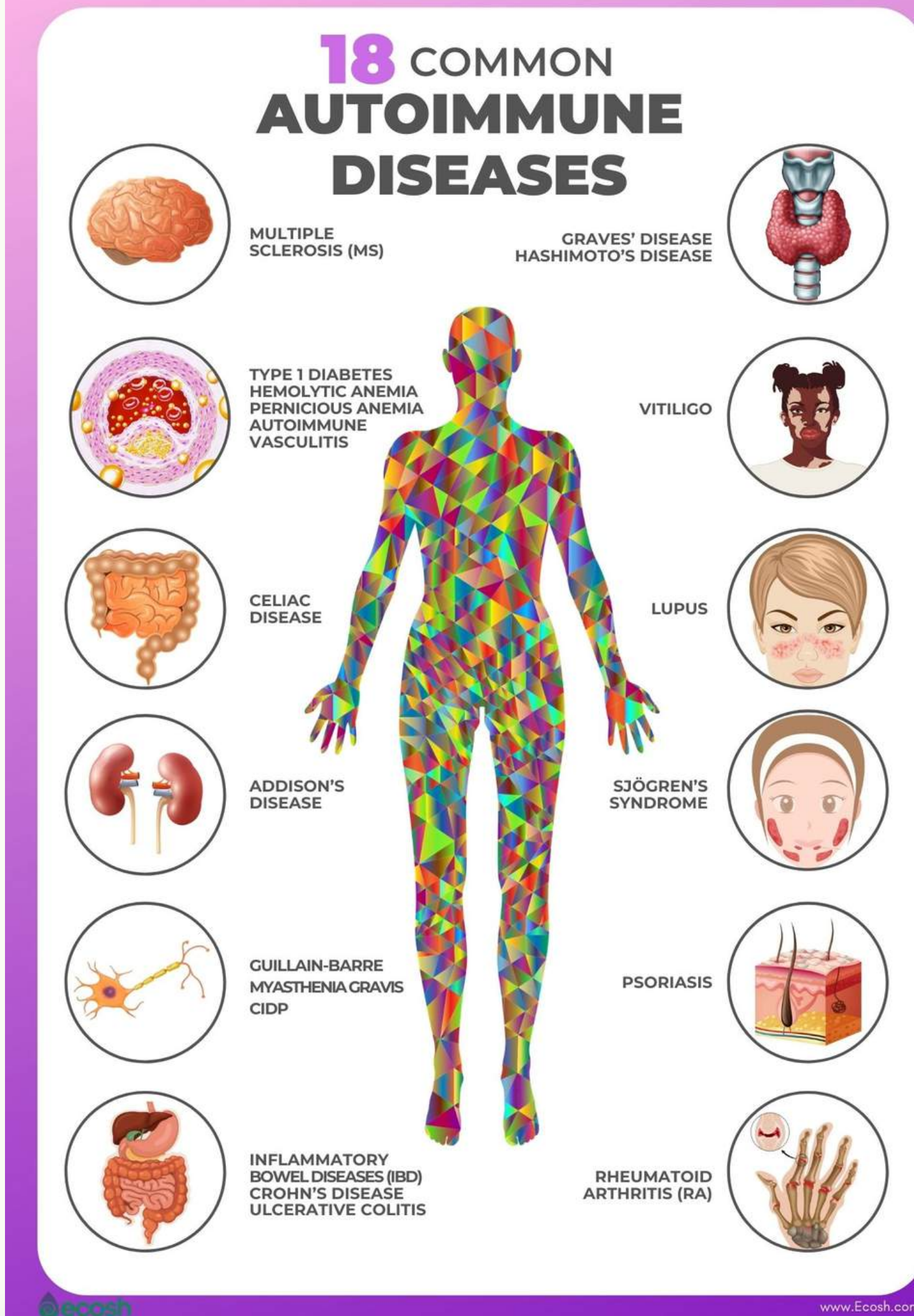
- Czynniki genetyczne - najczęściej zaburzenia związane z chromosomem X (zespół Turnera, mozaika zespołu Turnera, zespół łamliwego chromosomu X, trisomia X, delecja na chromosomie X)
- Przyczyny jatrogenne - radioterapia, chemioterapia (cisplatyna, cyklofosfamid, chlorambucyl, doksorubicyna), obustronna owariektomia
- Choroby autoimmunologiczne - choroba Hashimoto, choroba Addisona, toczeń rumieniowaty układowy, celiakia, zespół antyfosfolipidowy, RZS
- Inne: przewlekły stres, niedobory enzymatyczne (np. galaktozemia), infekcje wirusowe (np. świnka i HIV), styl życia
- Czynniki środowiskowe - zanieczyszczenia powietrza, związki endokrynnie czynne, pestycydy, mikroplastiki, metale ciężkie, dym papierosowy



Etiologia POI jest zróżnicowana, a znaczna część przypadków określana jest jako idiopatyczna.

- **POI** nie tylko obniża jakość i ilość komórek jajowych, ale także koreluje ze zmniejszonym odsetkiem ciąż klinicznych i zwiększonym ryzykiem poronienia.
- Zmniejszenie wydzielania estrogenów powoduje również niezliczone **objawy menopauzy**, takie jak uderzenia gorąca, nocne poty i bezsenność. Ponadto długoterminowe konsekwencje przedwczesnej utraty funkcji jajników zwiększają ryzyko kruchości szkieletu oraz zaburzeń sercowo-naczyniowych i neuropoznawczych.
- **Ciąże samoistne** są niezwykle rzadkie u pacjentek z POI. Kobiety doświadczające POI mają zaburzenia miesiączkowania, które utrudniają ich płodność. Niektóre pacjentki z idiopatycznym POI wykazują przerywaną czynność jajników, a zatem ich **szansa na samoistne poczęcie i przebieg ciąży bez powikłań wynosi około 5%**.

- Szacuje się, że 4–30% przypadków POI ma etiologię autoimmunologiczną. W związku z tym, w tej grupie wzrasta ryzyko chorób autoimmunologicznych. Według dostępnych danych częstość występowania autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, niedoczynności kory nadnerczy, cukrzycy typu 1, niedoczynności przytarczyc i niedokrwistości złośliwej jest zwiększona.
- Najczęściej u pacjentek z POI współistnieją zaburzenia funkcji tarczycy, takie jak niedoczynność tarczycy, zapalenie tarczycy Hashimoto i choroba Gravesa-Basedowa. Autoimmunologiczne choroby nadnerczy są drugą najczęstszą grupą zaburzeń związanych z POI.



Diagnostyka POI

Przedwczesna niewydolność jajników rozpoznawana jest, gdy u kobiety występuje brak miesiączki przed 40 rokiem życia z:

- podwyższonym poziomem hormonu folikulotropowego gonadotropiny (FSH) w surowicy przy niskim poziomie estradiolu (E2)
- **poziomy FSH i E2 w surowicy mierzy się co najmniej dwa razy w odstępie dłuższym niż 4 tygodnie, a u pacjentek, u których występuje stale podwyższony poziom FSH (powyżej 25 IU/l) rozpoznaje się POI**



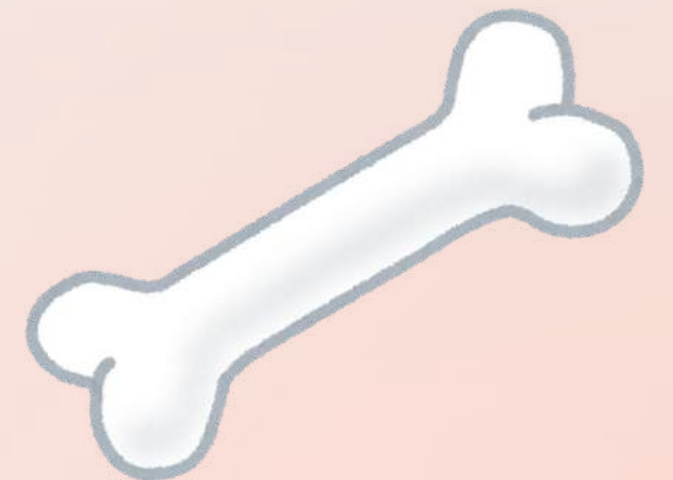
Jaki rodzaj terapii należy zastosować?

Powszechnie przyjmuje się, że kobietom z POI zaleca się terapię hormonalną, chyba że istnieją przeciwwskazania, i że należy ją kontynuować co najmniej do średniego wieku menopauzy.

Uzupełnienie poziomu niedoboru steroidów płciowych powinno odbywać się hormonalną terapią menopauzy (MHT), natomiast jeśli kobiety chcą zabezpieczyć się przed ciążą mogą stosować złożoną doustną pigułkę antykoncepcyjną (COCP).

- Jak dotąd część badań sugeruje, że wyniki dotyczące kości i metabolizmu są lepsze w przypadku MHT, niż COCP.

Powszechnie wiadomo, że POI wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka osteoporozy, chorób sercowonaczyniowych i zaburzeń neurologicznych, takich jak demencja.





Zespół klimakteryjny

Zespół objawów neurowegetatywnych i psychoemocjonalnych występujących w okresie przekwitania określany jest jako **zespół klimakteryjny**

Zespół objawów w okresie okołomenopauzalnym



Objawy o charakterze krótkotrwałym

Zmiany w cyklu miesięczkowym, zaburzenia naczynioruchowe, dysfunkcje układu moczowo-płciowego oraz zaburzenia psychoemocjonalne, zawroty i bóle głowy, kołatanie serca, parestezje, bóle stawowo-mięśniowe, ogólne osłabienie

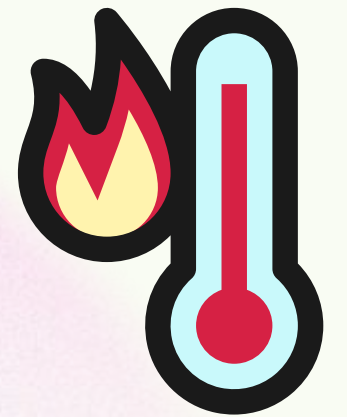


Długotrwałe skutki utraty funkcji endokrynnej jajnika

Choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia gospodarki lipidowej, osteoporoza pomenopauzalna, nowotwory sutka i trzonu macicy, cukrzyca typu 2, zespoły demencyjne, a także zaburzenia psychiczne

Kobiety w czasie menopauzy bardzo często mają objawy wypadowe (tzw. zespół klimakteryczny). **U ok. 40% objawy te zaczynają pojawiać się jeszcze przed menopauzą, natomiast po menopauzie występują aż u ok. 85% kobiet.**

Mniej więcej **30%** kobiet skarży się na bardzo ciężki przebieg menopauzy i to właśnie te pacjentki najczęściej szukają pomocy medycznej. Wśród objawów wypadowych dominują: uderzenia gorąca, zlewne poty, kołatanie serca, bóle i zawroty głowy, bezsenność, zmienność nastroju, trudności w koncentracji i zapamiętywaniu, przygnębienie, depresja, a także zwiększenie masy ciała.



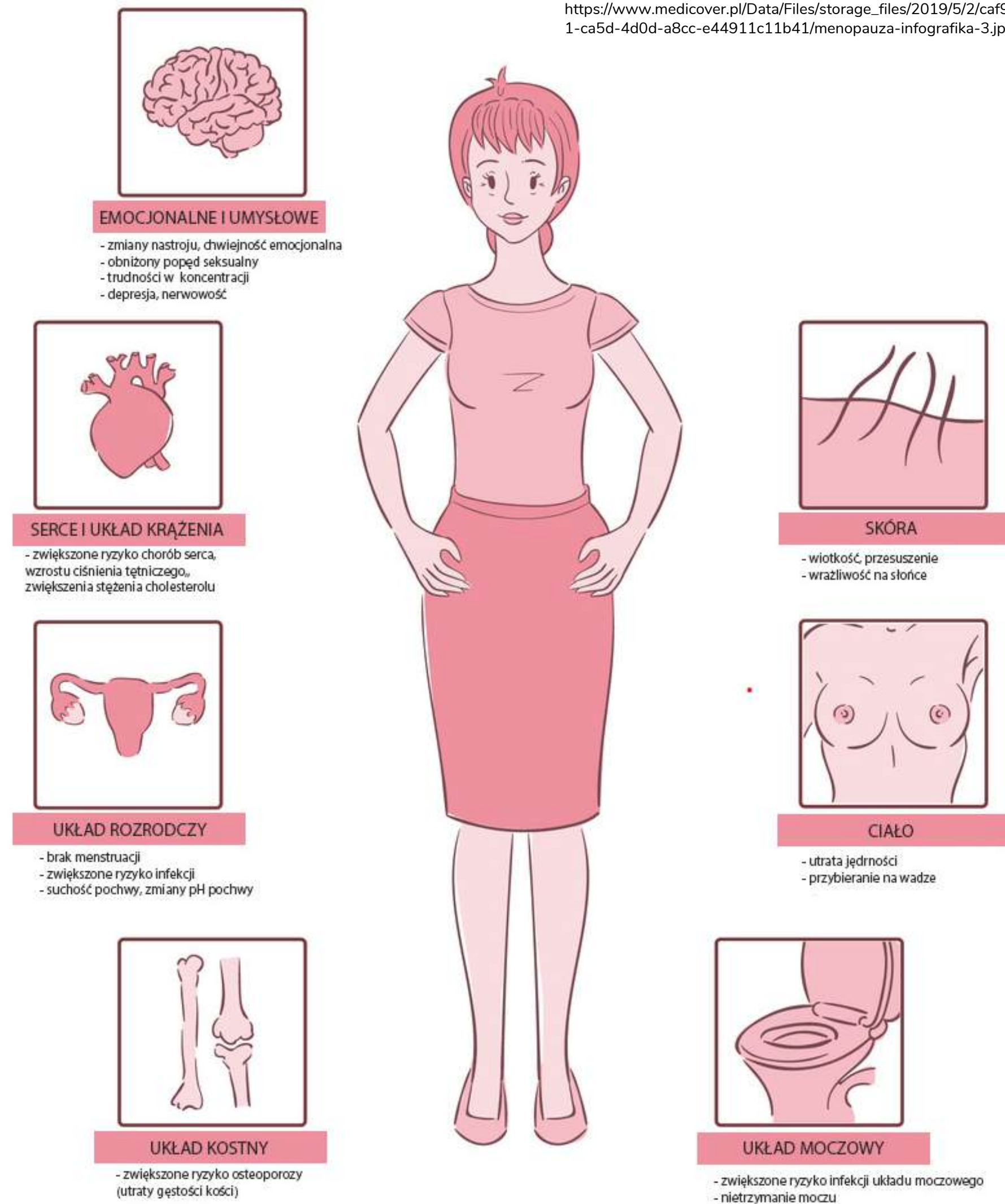
Największe nasilenie objawów obserwuje się w pierwszych 2 latach po menopauzie, mogą się one jednak utrzymywać nawet ponad 5 lat.



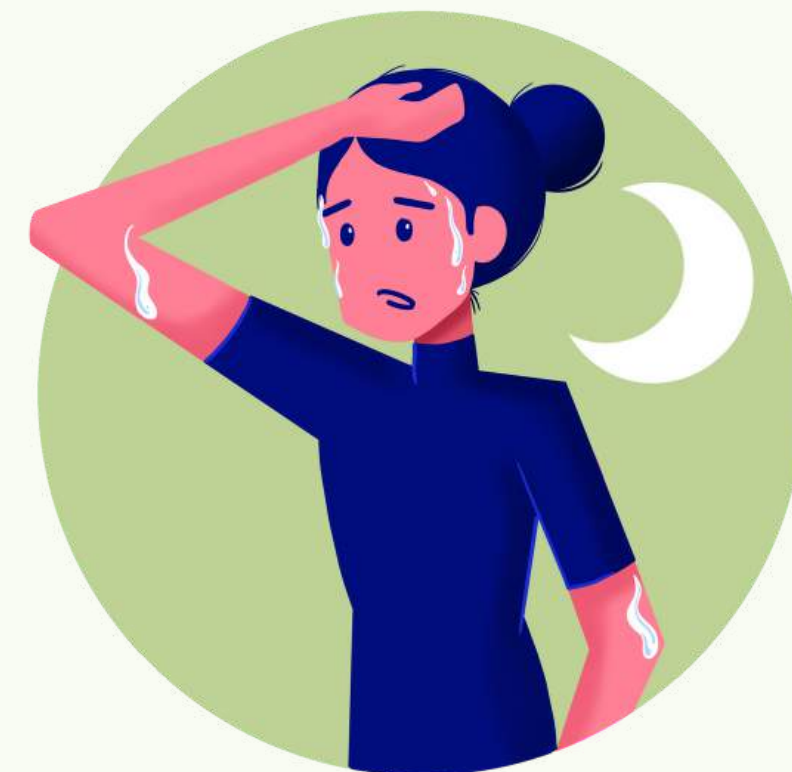
Większość objawów wypadowych ma podłoże neurowegetatywne i jest wynikiem zmian dystrybucji neurotransmiterów w OUN, związanych z niedoborem estrogenów.

Objawy kliniczne klimakterium i menopauzy

- Zaburzenia cyklu menstruacyjnego, w tym cykle bezowulacyjne i zmniejszona płodność, postępująca do braku menstruacji.
- Niestabilność naczynioruchowa (tj. uderzenia gorąca, nocne poty i problemy ze snem).
- Zmiany atroficzne w układzie moczowo-płciowym. Suchość pochwy, dyspareunia, zmiany zapalne pochwy. Obniżone libido. Nietrzymanie moczu, parcia naglące, nykturia, częstomocz.
- Spadek funkcji poznawczych. Osłabienie zdolności koncentracji i zapamiętywania.
- Objawy zaburzenia nastroju. Uczucie zmęczenia i apatii, drażliwość, nerwowość.
- Schorzenia związane z niedoborem estrogenów: utrata masy kostnej, osteoporoza i wzrost ryzyka sercowo - naczyniowego.

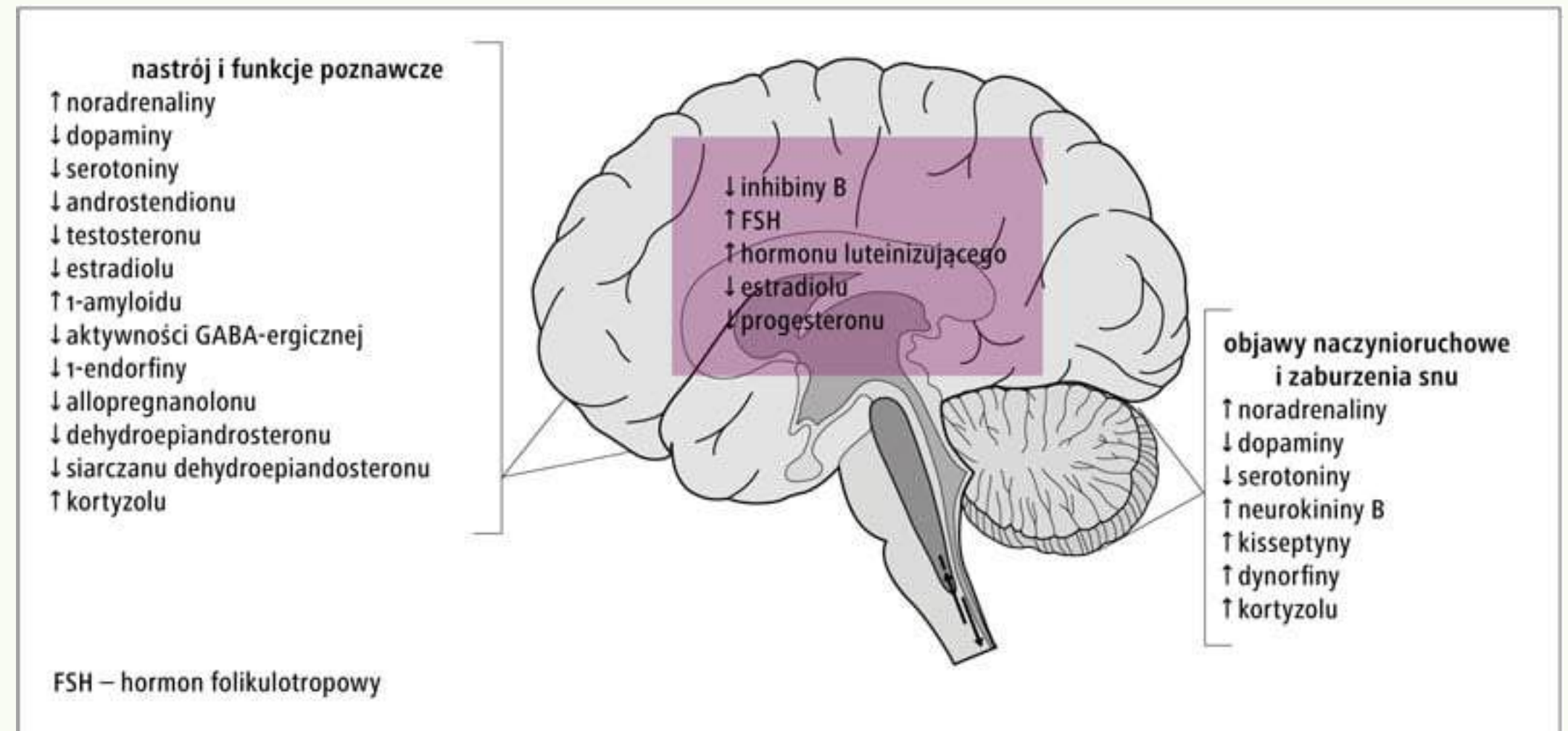


Zaburzenia naczynioruchowe



- **Uderzenia gorąca i nocne poty** są częste i dotyczą nawet 65% kobiet.
- Kobiety doświadczają uderzeń gorąca jako spontanicznych odczuć ciepła, zwykle dotyczących klatki piersiowej, szyj i twarzy, często związane z poceniem się, a następnie dreszczem, a czasami z kołataniem serca i niepokojem. Zwykle trwają mniej niż 5 minut, ale mogą trwać do 30 minut. Czasami są wywoływane przez czynniki wyzwalające jak ciepłe pomieszczenie, stres lub gorące jedzenie i napoje.
- Nocne poty to uderzenia gorąca występujące w nocy i często zakłócają sen.

- W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że **noradrenalina i serotonina** są podstawowymi neurotransmiterami w OUN, odpowiadającymi za regulację temperatury ciała.
- Uważa się, że zmniejszenie produkcji estrogenów prowadzi do zaburzeń stężeń serotoniny i noradrenaliny, czego konsekwencją jest występowanie uderzeń gorąca.
- **Serotonina** wydaje się dogrywać kluczową rolę w tej zależności. Spadek stężeń estrogenów koreluje ze spadkiem stężeń krążącej serotoniny, co zwiększa wrażliwość podwzgórzowych receptorów serotoninerгіcznych. Po zadziałaniu wewnętrznego lub zewnętrznego czynnika stymulującego dochodzi do nieadekwatnej reakcji organizmu → **epizod uderzenia gorąca**



https://www.mp.pl/poz/psychiatria/inne_zaburzenia/319294,zaburzenia-psychiczne-zwiazane-z-menopauza



Atrofia urogenitalna

- W wyniku niedoboru estrogenów dochodzi do **atrofii urogenitalnej** objawiającej się **dyspareunią, częstszymi infekcjami dróg moczowych oraz wysiłkowym nietrzymaniem moczu**, które stanowią istotny czynnik pogorszenia jakości życia kobiety.
- Narządy moczowo-płciowe są bardzo wrażliwe na wpływ estrogenów. Receptory estrogenowe stwierdzono także w cewce moczowej, pęcherzu moczowym, a także w mięśniu dźwigacza odbytu.
- W pochwie postępujący spadek estrogenów w czasie klimakterium sprzyja atrofii błony śluzowej, która staje się coraz cieńsza, mniej elastyczna, bardziej podatna na urazy i krwawienia. Dochodzi do wzrostu pH pochwy, a mikroflora pochwy ulega zaburzeniu.

Vaginal environment before menopause

Ovaries
produce
estrogen

The vaginal lining
is thick and moist

There is good
blood flow to the
vaginal tissues

Vaginal walls are elastic

Vaginal fluid is secreted
during sexual activity

Vaginal environment after menopause

Ovaries
produce less
estrogen
(or none at all)

The vaginal lining becomes
thin and dry

There is decreased
blood flow to the
vaginal tissues

Vaginal elasticity decreases

There is less secretion of
fluids during sexual activity

The vagina narrows and shortens

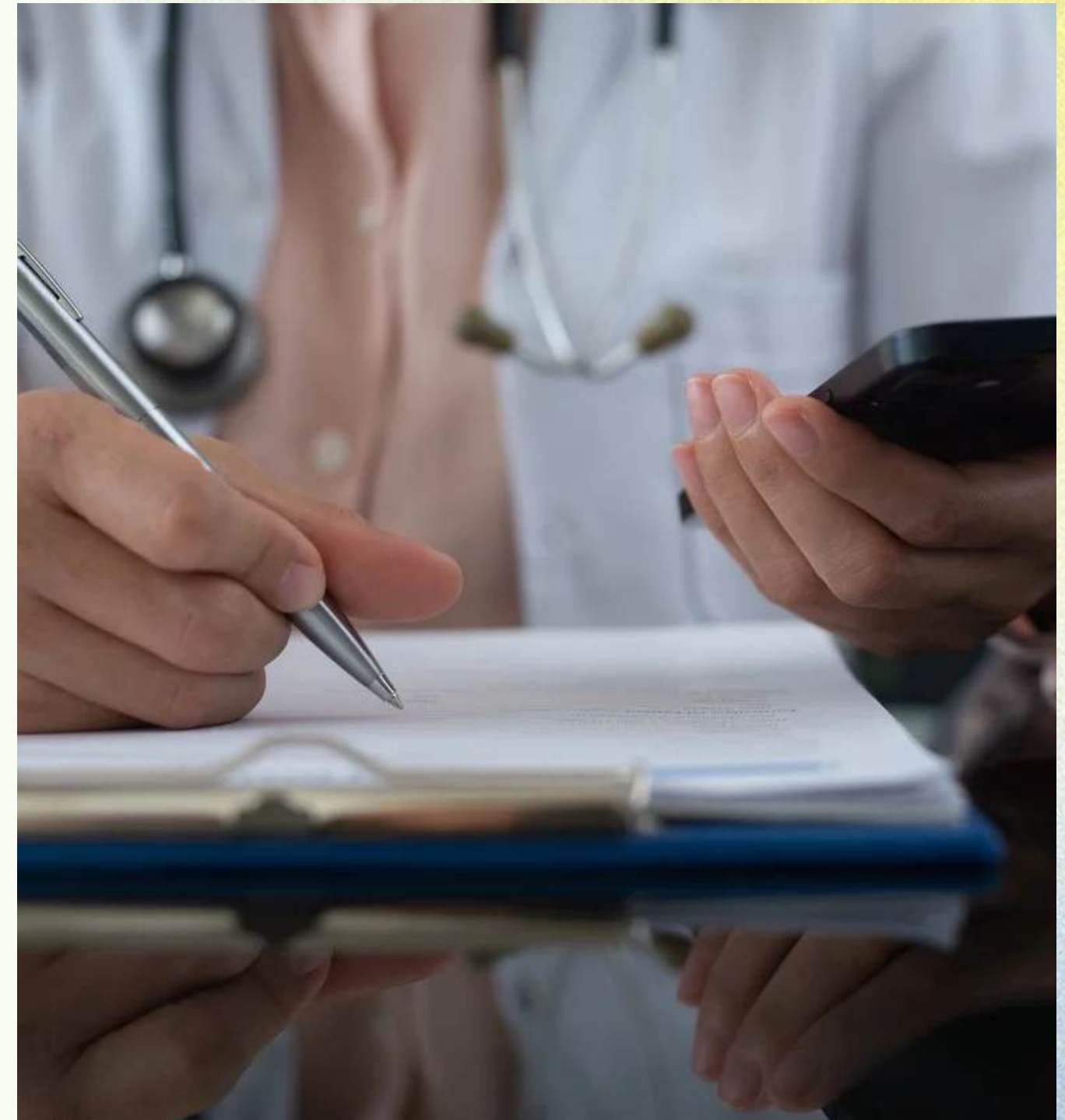
Reference :

Johnston L. The Recognition and Management of Atrophic Vaginitis. *Geriatrics & Aging* 2002; 5(7):9-15.

Skale stosowane w ocenie nasilenia objawów menopauzy

- Skala (indeks) menopauzy Greene'a
- Wskaźnik klimakteryczny Kuppermana
- Skala MRS (Menopause Rating Scale)

Nie służą do rozpoznania samej menopauzy, a jedynie ocenie ciężkości jej objawów i skuteczności zastosowanego leczenia.



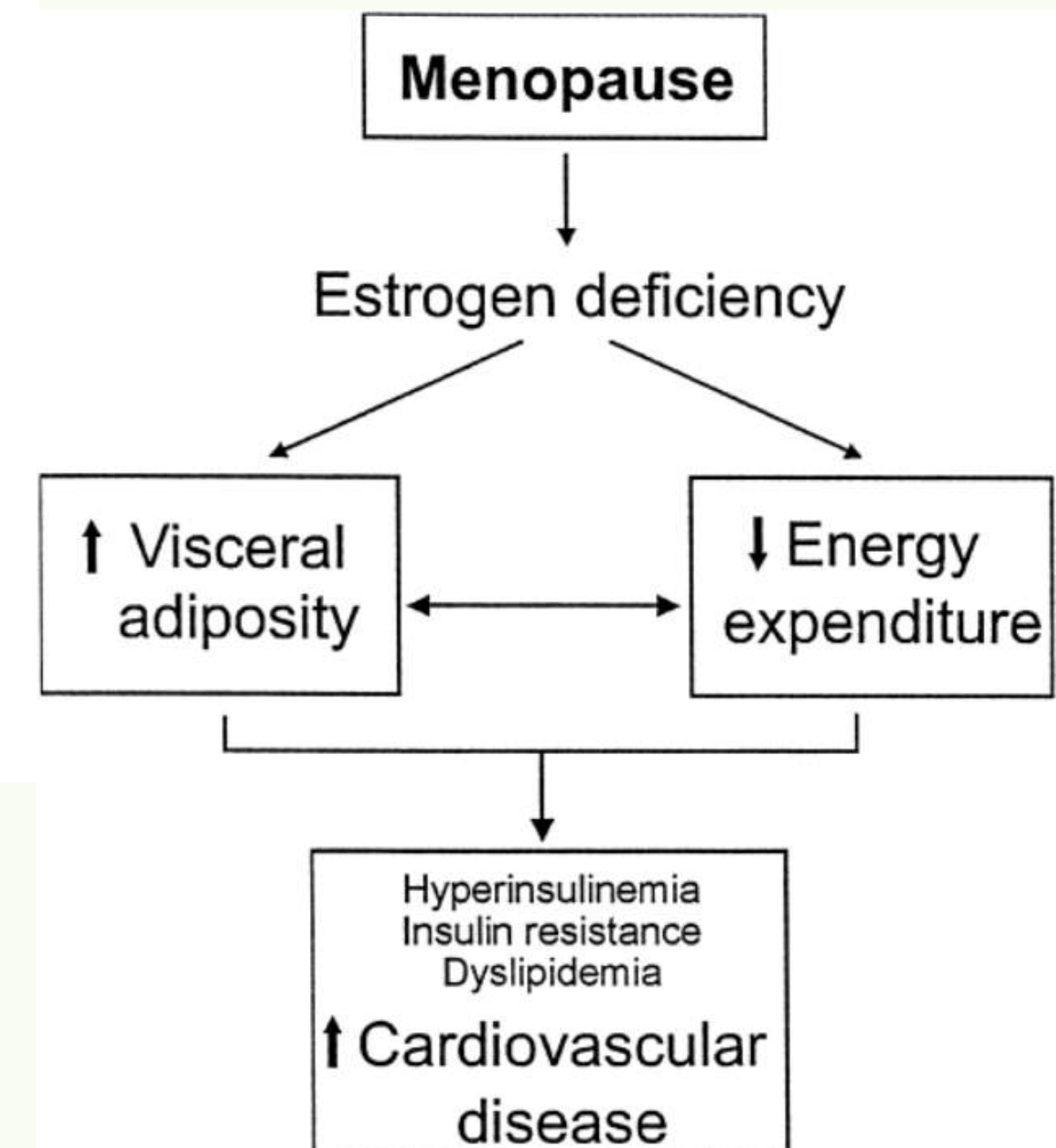
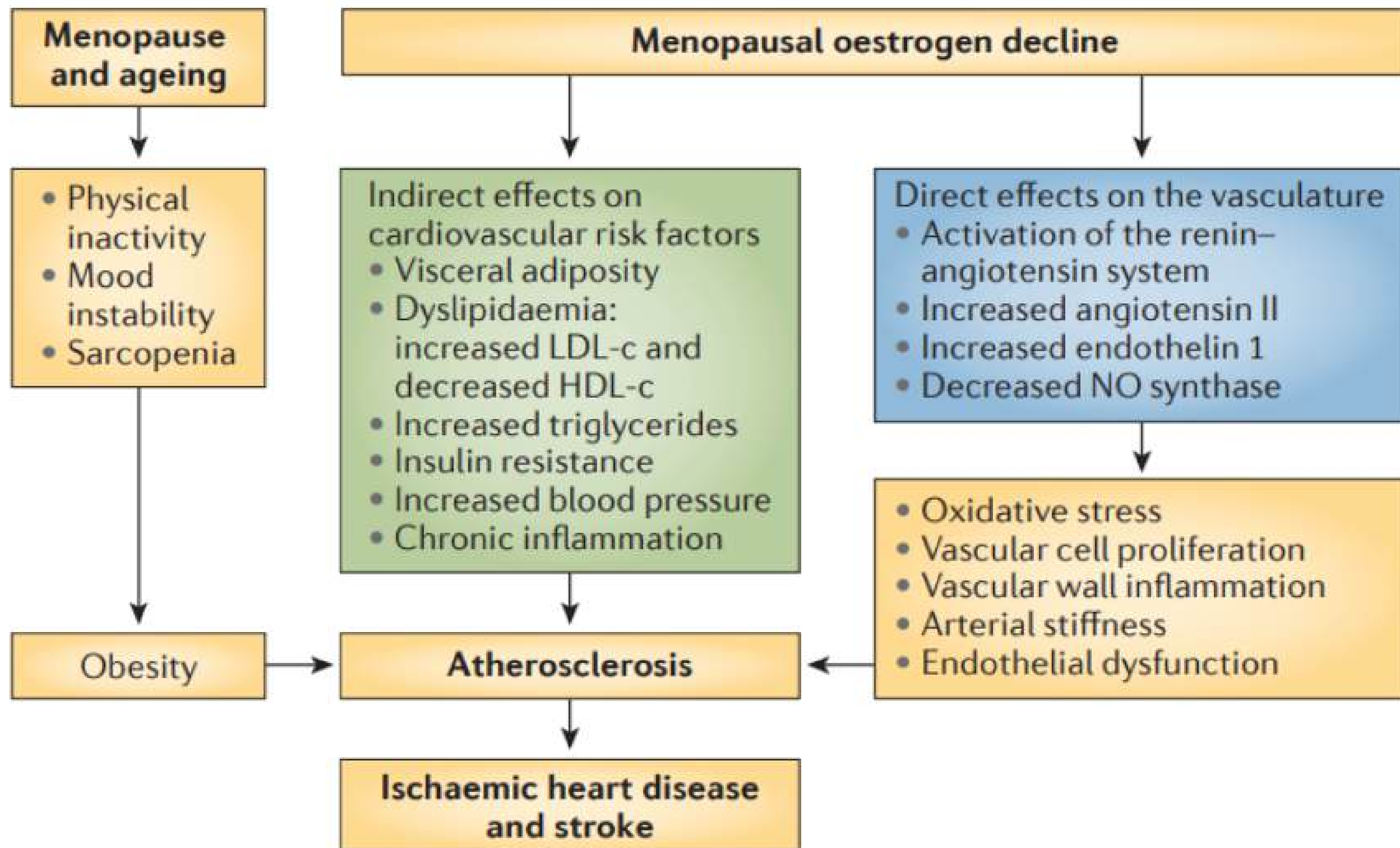
Skala Greene'a pozwala na szybką ocenę objawów menopauzy. Można ją wykorzystać do oceny zmian w różnych objawach przed i po leczeniu menopauzy.

- Mierzone są trzy główne obszary:
- 1. Psychologiczne (1-11).
 - 2. Fizyczne (12-18).
 - 3. Naczynioruchowe (19, 20).

SYMPTOMS	Not at all 0	A little 1	Quite a bit 2	Extremely 3	
1. Heart beating quickly or strongly					
2. Feeling tense or nervous					
3. Difficulty in sleeping					
4. Excitable					
5. Attacks of anxiety, panic					
6. Difficulty in concentrating					
7. Feeling tired or lacking in energy					
8. Loss of interest in most things					
9. Feeling unhappy or depressed					
10. Crying spells					
11. Irritability					
12. Feeling dizzy or faint					
13. Pressure or tightness in head					
14. Parts of body feel numb					
15. Headaches					
16. Muscle and joint pains					
17. Loss of feeling in hands or feet					
18. Breathing difficulties					
19. Hot flushes					
20. Sweating at night					
21. Loss of interest in sex					
Score					Total

Konsekwencje metaboliczne i wpływ menopauzy na układ sercowo naczyniowy

- **Zaburzenia metaboliczne** - dyslipidemia, upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność, hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2
- **Otyłość** - w okresie około- i pomenopauzalnym dochodzi do zmiany rozkładu tkanki tłuszczowej - pojawia się otłuszczenie androidalne, gdzie nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzi się w sieci i tkance podskórnej brzucha → większe nasilenie miażdżycy.
- **Choroby sercowo-naczyniowe** — miażdżyca naczyń, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (i inne), są główną przyczyną zgonów kobiet. Chociaż do 44. roku życia chorują one rzadziej niż mężczyźni, to w przedziale wiekowym 45–64 lat częstość zachorowania wyrównuje się, a od 65. roku życia kobiety chorują częściej
- **Nowotwory** — w okresie menopauzalnym wzrasta zachorowalność kobiet na choroby nowotworowe. Najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet we wszystkich rozwiniętych krajach jest od wielu lat rak sutka — stanowi ok. 30% wszystkich przypadków raka

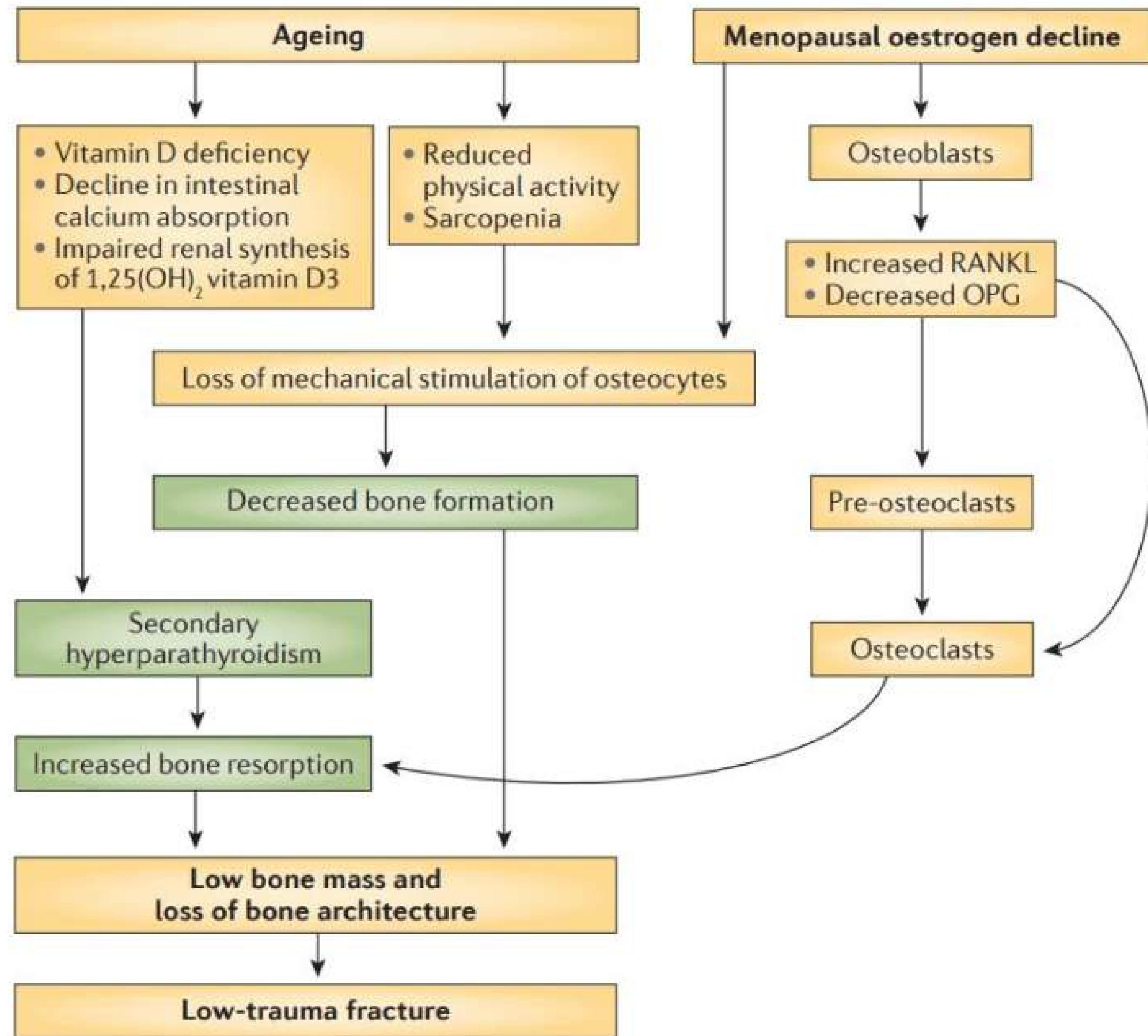


Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, Santoro N, Simoncini T. Menopause. Nat Rev Dis Primers. 2015 Apr 23;1:15004. doi: 10.1038/nrdp.2015.4.

Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Jul;81(7):603-11. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810705.x.

Osteopenia i osteoporoza

- **Przewaga procesów resorpcji nad procesami kościotworzenia.**
- W okresie dojrzałości osiągana jest szczytowa masa kostna, która następnie maleje o 0,5–1% rocznie. Po menopauzie u kobiet utrata ta przyspiesza – w ciągu pierwszych 5 lat spada o ok. 15%.
- Osteoporoza zwiększa śmiertelność u starszych kobiet — 12–30% po złamaniu szyjki kości udowej umiera.
- Najczęstszym złamaniem osteoporotycznym jest złamanie kompresyjne trzonu kręgu.
- W krajach wysokorozwiniętych około 1/3 kobiet w wieku pomenopauzalnym choruje na osteoporozę.



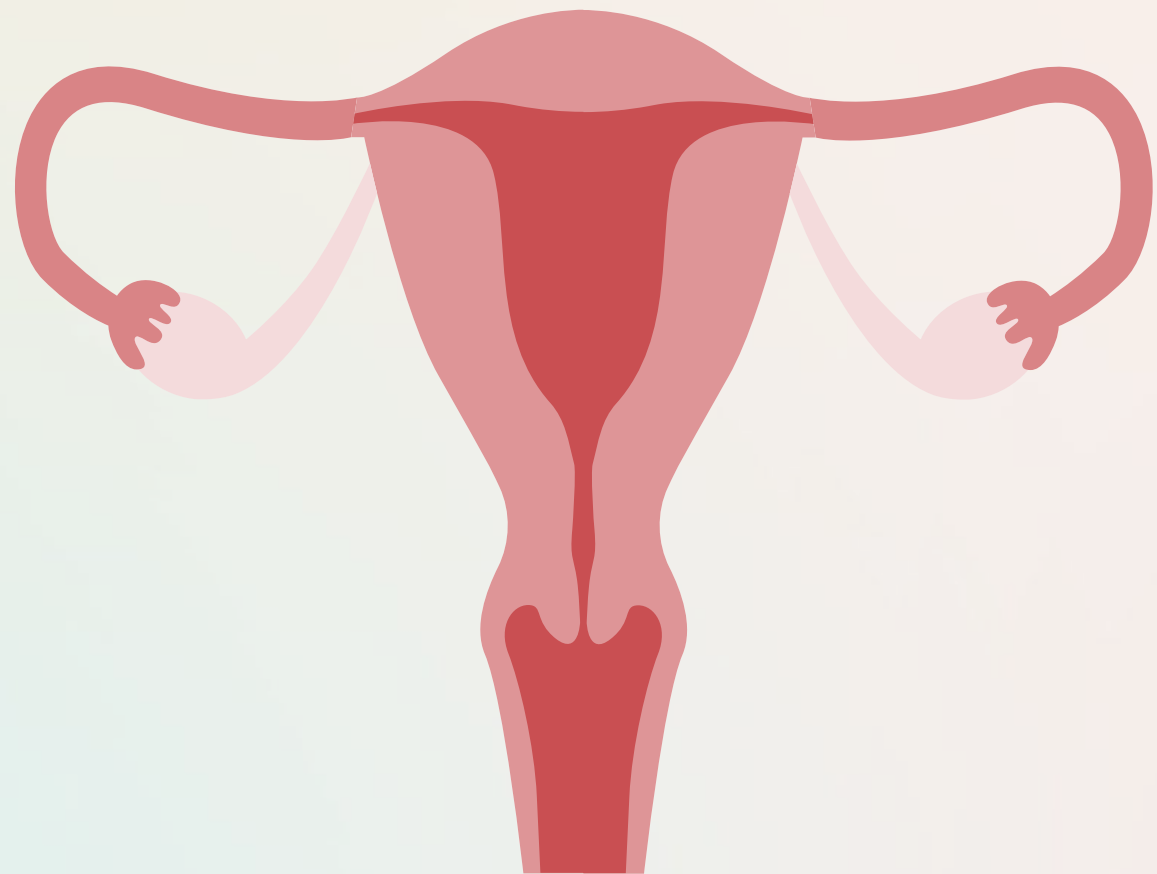
Krwawienie po menopauzie

- Krwawienie z dróg rodnych dotyka od 4 do 11% kobiet po menopauzie. **ZAWSZE** jest to niepokojący objaw.
- Najczęstszą przyczynę stanowią zmiany łagodne. Jednak u 5–10% pacjentek rozpoznaje się **RAKA ENDOMETRIUM**.



Dlatego każda kobieta po menopauzie zgłaszająca krwawienie lub plamienie, niezależnie od jego czasu trwania, a także objętości krwawienia, powinna być niezwłocznie poddana dalszej diagnostyce!

Przyczyny krwawienia pomenopauzalnego



- 1) Atrofia błony śluzowej macicy (najczęściej!)
- 2) Polipy endometrialne i polipy szyjki macicy.
- 3) Mięśniaki podśluzówkowe macicy.
- 4) Egzogenne estrogeny – hormonalna terapia zastępcza.
- 5) Rak endometrium.
- 6) Rozrost endometrium.
- 7) Rak szyjki macicy
- 8) Ziarniszczyk i inne hormonalnie czynne guzy jajnika.
- 9) Rak jajnika.

Postępowanie i leczenie

Biopsja endometrium / wyłyżeczkowanie kanału szyjki i jamy macicy z oceną histopatologiczną endometrium.



Wdrożenie odpowiedniego leczenia w zależności od przyczyny krwawienia.



Hormonalna terapia menopauzy (HTM)



- W Polsce są 3 miliony pracujących kobiet w wieku okołomenopauzalnym, czyli w wieku 40-55 lat. Jak podaje GUS to 20% wszystkich pracowników w naszym kraju.
- Problemy wynikające z zespołu klimakterycznego są szczególnie uciążliwe dla kobiet aktywnych zawodowo. Wpływają negatywnie na jakość życia oraz utrudniają wywiązywanie się z codziennych obowiązków. Część z nich można złagodzić lub nawet całkowicie wyeliminować przy pomocy odpowiednio dobranej HTM.
- **Terapia estrogenami jest podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia objawów wypadowych związanych z przekwitaniem.**

Menopauzalna terapia hormonalna

Terapia hormonalna (HT) polega na stosowaniu egzogennych steroidów płciowych u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ma za zadanie wyrównać poziom sterydów płciowych:

1) estrogenów, celem zniesienia dokuczliwych objawów wynikających z menopauzy i zmniejszyć długofalowe skutki niedoboru estrogenów.

- **estrogenowa terapia zastępcza (ETZ)** – **jednoskładnikowa**, stosowana u kobiet po histerektomii,

2) progestagenów, zapobiegają nadmiernej stymulacji estrogenowej błony śluzowej i macicy i jej konsekwencjom (nieprawidłowym krwawieniom, rozrostom oraz nowotworom endometrium).

- **estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza** - **dwuskładnikowa**.

W terapii hormonalnej zależy nam na uzupełnieniu estrogenów, progestageny natomiast podajemy w celu zrównoważenie terapii estrogenami - chronią przed rozrostem nowotworowym endometrium, podawane są również w przypadku nieregularnych, nieprawidłowych krwawień w okresie kilku lat przed menopauzą (podajemy je cyklicznie lub objawowo, by opanować krwawienia).

Ze względu na sposób podawania gestagenu TH można podzielić na:

1. terapię sekwencyjną, czyli estrogeny przyjmowane są przez 21 dni + gestagen przez 10–14 ostatnich dni stosowania estrogenów:
→ schemat ma naśladować naturalny cykl miesięczkowy - występują krwawienia z odstawienia po zaprzestaniu terapii

2. terapię ciągłą-sekwencyjną – nieprzerwane podawanie estrogenów + podawanie gestagenu przez 10–14 dni w miesiącu:
→ występują krwawienia z odstawienia po zaprzestaniu stosowania gestagenów.



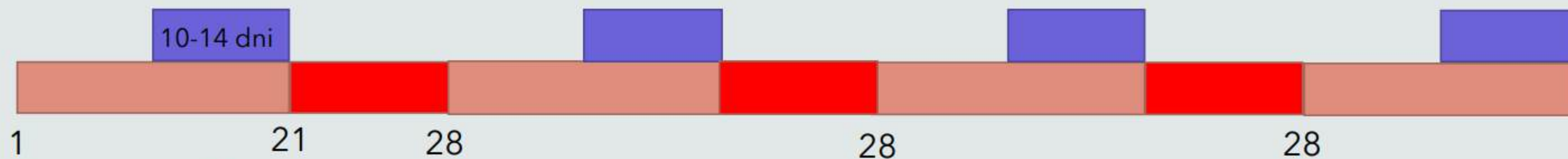
Obie wyżej wymienione terapie mają zastosowanie u młodszych kobiet w okresie perimenopauzalnym, które chcą zachować cykliczność krwawień z macicy oraz u kobiet z hipogonadyzmem.

3. terapię ciągłą– nieprzerwane stosowanie estrogenu z gestagenem:
→ brak krwawień z macicy,
→ może wywoływać plamienia w pierwszych miesiącach stosowania,
- **przeznaczone dla kobiet będących ≥ 1 rok po menopauzie.**

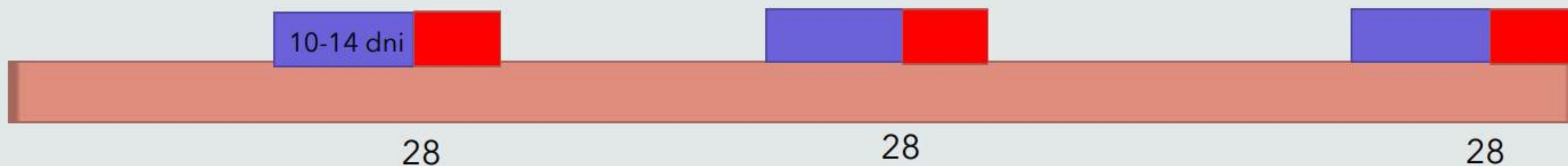
Jak stosować TH?



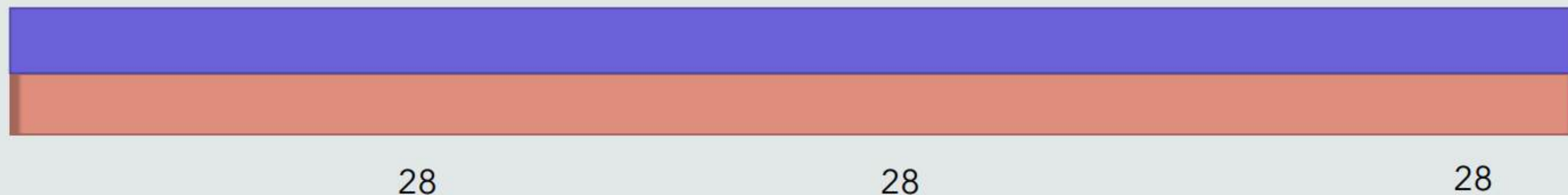
Terapia sekwencyjna



Terapia ciągła - sekwencyjna



Terapia ciągła



Różne postaci farmaceutyczne terapii hormonalnej

Terapia hormonalna dostępna jest zarówno w formach ogólnoustrojowych (tabletki doustne, systemy transdermalne i iniekcje domięśniowe) oraz w postaci do stosowania miejscowego (dopochwowe tabletki kremy i żele).

ESTROGENY

17-B-estradiol

Walerian Estradiolu

Skoniugowane estrogeny końskie*

Estriol (dopochwowo)**

PROGESTAGENY

Mikronizowany progesteron

Dydrogestreron

Lewonorgestrol

Norgestrel

Dawkowanie



Terapia niskodawkowa

1 mg estradiolu p.o.
25–37.5 μ g estradiolu
transdermalnie
0.3 mg CEE p.o.

Terapia standardowa

2 mg estradiolu p.o.
50 μ g estradiolu
transdermalnie

Systemy transdermalne

- W formie plastrów, aerozolu, żelu
- Estrogeny stosowane przezskórnie mogą być podawane w niższych dawkach.
- Profil estrogenów w osoczu po podaniu przezskórnym, w którym dominuje estradiol, bardziej przypomina ten fizjologiczny, charakterystyczny dla okresu przedmenopauzalnego.
- Przy zastosowaniu systemów transdermalnych występuje mniejsze ryzyko zakrzepicy żyłnej i udarów, związane z mniejszym pobudzeniem czynników krzepnięcia w wątrobie.
- Ryzyko podrażnienia skóry/reakcji alergicznej.



Terapia doustna	Systemy transdermalne	Miejscowa terapia dopochwowa
Konieczność stosowania wyższych dawek (mniejsza biodostępność).	Możliwość zastosowania niższych dawek niż w terapii doustnej.	Bardzo niskie dawki estrogenów.
Profil hormonalny z przewagą estronu	Profil hormonalny z przewagą estradiolu (bardziej fizjologiczny profil estrogenów).	Bardzo niskie dawki estradiolu i estriolu (w postaci globulek, kremów, żeli)
Podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo - zatorowych	Nieznacznie podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo - zatorowych	Brak ryzyka powikłań zakrzepowo -zatorowych oraz raka piersi i endometrium.
Poprawa profilu lipidowego - obniżenie LDL, podwyższenie HDL, ale również wzrost TG	Niewielka poprawa profilu lipidowego (jedynie obniżenie profilu TG)	Bez wpływu na profil lipidowy.
	Możliwe uczulenie, zaczerwienienie oraz świąd w miejscu płaszcza	Bez konieczności stosowania progestagenów.



Wskazania do HTML:

1. Leczenie nasilonych i średniowyrażonych objawów zespołu klimakteryjnego (skutecznie zmniejszają objawy naczynioruchowe).
2. Leczenie osteoporozy (terapia II rzutu) przy współwystępujących objawach zespołu klimakteryjnego.
3. Zapobieganie i leczenie objawów zespołu klimakteryjnego oraz spadku gęstości kości u kobiet z hipogonadyzmem.
4. Zmiany zanikowe układu płciowego.

Korzyści z włączenia HTM

- Skuteczne łagodzenie objawów naczynioruchowych, zaburzeń snu, atrofi urogenitalnej.
- Zmniejszenie utraty masy kostnej. Poprawa profilu lipidowego – ↓ LDL, ↑ HDL.
- Zmniejszenie ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej i cukrzycy typu 2.
- Zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego.



HTM - przeciwwskazania



- Niezdiagnozowane i nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych.
- Przebyta lub obecna choroba zakrzepowo-zatorowa, zwiększone ryzyko.
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Przebyty zawał serca oraz niestabilna choroba niedokrwienna serca.
- Przebyty udar mózgu.
- Aktywna choroba wątroby lub niewydolność wątroby.
- Hipertriglicerydemia.
- Estrogenozależna choroba nowotworowa – rak endometrium, rak piersi.
- Oponiak mózgu – przeciwwskazanie do stosowania gestagenów.
- Ciąża.



Metody alternatywne

- Ćwiczenia fizyczne.
- Akupunktura.
- Suplementy diety.
- Preparaty pochodzenia naturalnego - soja, fitoestrogeny.
- Psychoterapia, techniki relaksacyjne.

Nie mają udowodnionej skuteczności działania !!!

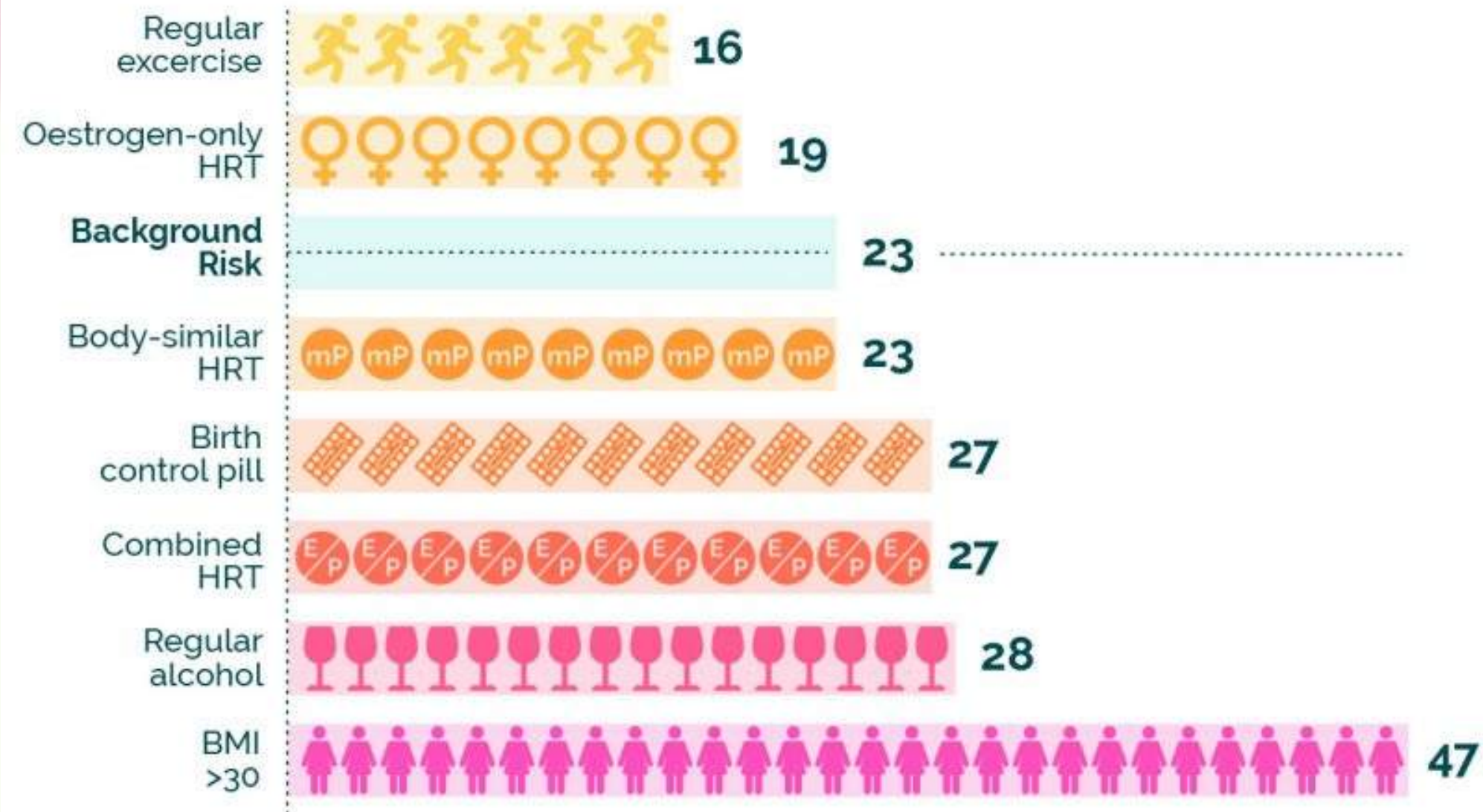
SSRI (np. escitalopram), SNRI (np. wenlafaksyna), gabapentyna – zmniejszenie nasilenia uderzeń gorąca - posiadają udowodnione działanie!

Nowotwory

- Współczesne badanie (Simin, J. 2017) MHT wykazało 9% zwiększone ryzyko zachorowania na raka.
- Niewielki wzrost nowotworów układu płciowego (rak piersi, rak endometrium, rak jajnika).
- Zmniejszenie ryzyka raków gastroenterologicznych (rak przełyku, rak wątroby, rak jelita).

BREAST CANCER RISK - A COMPARISON

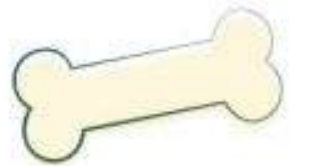
EXPECTED RATES OF BREAST CANCER
IN WOMEN AGED 50-59 OVER 5 YEARS (OUT OF 1000)



Adapted from 'Understanding the Risks of Breast Cancer' British Menopause Society 2015

OTHER BENEFITS

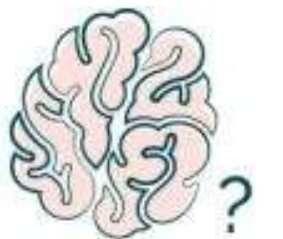
If taken around the time of menopause



Bone strength



Protects the heart



May help the brain

Ogólne zasady stosowania HTM

1. Indywidualna analiza wskazań do rozpoczęcia HTM.
2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe.
3. Badania dodatkowe.
4. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego i onkologicznego.
5. Omówienie ewentualnych działań ubocznych.
6. Wybór odpowiedniej terapii.
7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.
8. Regularne badania kontrolne.

Podawanie samych estrogenów bez równoważenia progesteronowego zwiększa prawdopodobieństwo dysplastycznego rozrostu i w efekcie raka endometrium.

Jeśli HTZ dotyczy pacjentki po histerektomii to należy stosować terapię jednoskładnikową.

HTZ jest najbezpieczniejsza u kobiet < 60. rż. lub przed upływem 10 lat od wystąpienia menopauzy.

Przed włączeniem TH należy przeprowadzić ocenę kliniczną obejmującą:

- badanie ginekologiczne z wykonaniem cytologii,
- USG przezpochwowe z oceną endometrium
- mammografię
- ocenę profilu lipidowego
- układu krzepnięcia
- prób wątrobowych

Należy też w pierwszej kolejności wykluczyć obecność przeciwwskazań.



Przypadek 1

Do Twojego gabinetu zgłosiła się 44-letnia pacjentka. Wskazuje na nieregularność cyklu miesięcznego oraz coraz dłuższe przerwy między krwawieniami. Skarży się na uczucie ciepła rozlewające się w okolicy szyi i dekoltu, nasilone w sytuacjach stresowych. Przeprowadzasz badanie ginekologiczne, USG przezpochwowe i badania laboratoryjne – na tej podstawie wyklucasz organiczne przyczyny krwawienia i potwierdzasz u swojej pacjentki premenopauzę.

Jaki rodzaj terapii hormonalnej zaproponujesz tej pacjentce, aby otrzymać regularność krwawień miesięcznych oraz znieść uciążliwe objawy?

Przypadek 2

59 –letnia kobieta zgłasza się na wizytę kontrolną. Z wywiadu wynika, że ostatnie krwawienie miesięczne miała 1,5 roku temu. Od tamtej pory nie zauważyła żadnego krwawienia, ani plamienia z macicy. Pacjentka skarży się na obniżone samopoczucie, problemy ze snem, uderzenia gorąca, które obserwuje od ponad 2 lat. Ma nadwagę (BMI = 26) oraz dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze. Przeprowadzasz odpowiednio badanie ginekologiczne, USG przezpochwowe oraz pobierasz cytologię. Otrzymujesz wyniki bez odchyleń od normy.

- Jaki rodzaj terapii hormonalnej należy zlecić u tej pacjentki?
- Czy należy zlecić jeszcze badania dodatkowe?

Pytanie 1

U kobiety w okresie przed menopauzą obserwuje się:

- 1) spadek FSH i LH;
- 2) spadek progesteronu;
- 3) uderzenia gorąca;
- 4) suchość pochwy.

Prawidłowa odpowiedź to:

A) 1,3,4. B) 1,2,4. C) 2,3,4. D) tylko 3. E) wszystkie.

Pytanie 1

U kobiety w okresie przed menopauzą obserwuje się:

- 1) spadek FSH i LH;
- 2) spadek progesteronu;
- 3) uderzenia gorąca;
- 4) suchość pochwy.

Prawidłowa odpowiedź to:

A) 1,3,4. B) 1,2,4. **C) 2,3,4.** D) tylko 3. E) wszystkie.

Pytanie 2

Przeciwwskazaniem do stosowania hormonalnej terapii zastępczej jest:

- A) stan po mastektomii z powodu raka piersi.
- B) stan po usunięciu macicy z powodu mięśniaków macicy.
- C) stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu raka szyjki macicy.
- D) stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu raka jajnika.
- E) prawdziwe są odpowiedzi A, C i D.

Pytanie 2

Przeciwwskazaniem do stosowania hormonalnej terapii zastępczej jest:

- A) stan po mastektomii z powodu raka piersi.
- B) stan po usunięciu macicy z powodu mięśniaków macicy.
- C) stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu raka szyjki macicy.
- D) stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu raka jajnika.
- E) prawdziwe są odpowiedzi A, C i D.

Pytanie 3

W przypadku krwawienia w okresie pomenopauzalnym właściwe postępowanie diagnostyczne to:

- 1) kontrola USG po 2 miesiącach;
- 2) biopsja aspiracyjna endometrium;
- 3) histeroskopia z biopsją celowaną;
- 4) CT miednicy małej;
- 5) wyłyżeczkowanie frakcjonowane jamy macicy;

Prawidłowa odpowiedź to:

A) 1, 2, 3. B) 1, 2, 5. C) 1, 2, 3, 5. D) tylko 4. E) 2, 3, 5.

Pytanie 3

W przypadku krwawienia w okresie pomenopauzalnym właściwe postępowanie diagnostyczne to:

- 1) kontrola USG po 2 miesiącach;
- 2) biopsja aspiracyjna endometrium;
- 3) histeroskopia z biopsją celowaną;
- 4) CT miednicy małej;
- 5) wyłyżeczkowanie frakcjonowane jamy macicy;

Prawidłowa odpowiedź to:

A) 1, 2, 3. B) 1, 2, 5. C) 1, 2, 3, 5. D) tylko 4. **E) 2, 3, 5.**

Pytanie 4

45 – letnia pacjentka zgłasza się do lekarza z powodu braku miesiączki od 3 miesięcy.

Wskaż możliwą przyczynę tego stanu:

- a) ciąża
- b) guz prolaktynowy przysadki
- c) przedwczesne wygasanie czynności jajników
- d) prawidłowe odpowiedzi A i B
- e) prawidłowe odpowiedzi A, B i C.

Pytanie 4

45 – letnia pacjentka zgłasza się do lekarza z powodu braku miesiączki od 3 miesięcy.

Wskaż możliwą przyczynę tego stanu:

- a) ciąża
- b) guz prolaktynowy przysadki
- c) przedwczesne wygasanie czynności jajników
- d) prawidłowe odpowiedzi A i B**
- e) prawidłowe odpowiedzi A, B i C.

Pytanie 5

W badaniu USG nerek 53 –letniej kobiety stwierdzono dwie torbiele korowe prawej nerki, o średnicy 1 cm i 2 cm. Pacjentka skarży się na uderzenia gorąca i uczucie rozdrażnienia, jej ojciec zmarł na raka płuc w wieku 83 lat, a matka na udar mózgu w wieku 77 lat. RR 135/80 mmHg, kreatynina 0,8 mg/dl, FSH 53 mIU/l. Analiza moczu w normie. Lekarz powinien:

- a) rozoznać torbiele proste nerek i zlecić kontrolę USG za rok
- b) rozpoznać torbielowatość nabytą nerek i wykonać biopsję mniejszej torbieli
- c) rozpoznać torbielowatość nabytą nerek i wykonać biopsję mniejszej nerki
- d) podejrzewać ectopowe wydzielanie FSH i wykonać test hamowania E3
- e) rozpoznać torbielowatość wrodzoną nerek i zlecić badania genetyczne.

Pytanie 5

W badaniu USG nerek 53 –letniej kobiety stwierdzono dwie torbiele korowe prawej nerki, o średnicy 1 cm i 2 cm. Pacjentka skarży się na uderzenia gorąca i uczucie rozdrażnienia, jej ojciec zmarł na raka płuc w wieku 83 lat, a matka na udar mózgu w wieku 77 lat. RR 135/80 mmHg, kreatynina 0,8 mg/dl, FSH 53 mIU/l. Analiza moczu w normie. Lekarz powinien:

- a) rozpoznać torbiele proste nerek i zlecić kontrolę USG za rok
- b) rozpoznać torbielowatość nabytą nerek i wykonać biopsję mniejszej torbieli
- c) rozpoznać torbielowatość nabytą nerek i wykonać biopsję mniejszej nerki
- d) podejrzewać ectopowe wydzielanie FSH i wykonać test hamowania E3
- e) rozpoznać torbielowatość wrodzoną nerek i zlecić badania genetyczne.

Pytanie 6

U 40-letniej kobiety występują obfite, przedłużające się miesiączki, a ich regularność trudno określić, ponieważ przerwy między miesiączkami wynoszą od 16 do 45 dni. Taki obraz kliniczny należałoby nazwać:

- a) hypomenorrhea
- b) menorrhagia
- c) polymenorrhea
- d) metrorrhagia
- e) oligomenorrhea

Pytanie 6

U 40-letniej kobiety występują obfite, przedłużające się miesiączki, a ich regularność trudno określić, ponieważ przerwy między miesiączkami wynoszą od 16 do 45 dni. Taki obraz kliniczny należałoby nazwać:

- a) hypomenorrhea
- b) menorrhagia
- c) polymenorrhea
- d) metrorrhagia**
- e) oligomenorrhea

Bibliografia

1. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014 Oct;43(5):1542-62. doi: 10.1093/ije/dyu094. Epub 2014 Apr 26.
2. Pertyński T, Stachowiak G. Menopauza - fakty i kontrowersje [Menopause - facts and controversies]. *Endokrynol Pol*. 2006 Sep-Oct;57(5):525-34. Polish.
3. Steiner A., Przewidywanie wieku wystąpienia menopauzy: hormonalne, rodzinne i miesięczkowe czynniki determinujące, *Menopausal Medicine* 2011, 19: S1-S5.
4. Skrzypulec V, Naworska B, Drosdzol A. The impact of climacteric symptoms on functioning and quality of life among women in perimenopausal stage. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2007;6(2):96-101.
5. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, Smolarczyk R, Rudnicka E, Meczekalski B. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 5;22(5):2594. doi: 10.3390/ijms22052594.
6. Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pięta W, Calik-Ksepka A, Skórska J, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny*. 2018 Sep;17(3):135-138. doi: 10.5114/pm.2018.78559.
7. Laudański Piotr (red.): *Endokrynologia ginekologiczna 2*, 2020, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 137 s., ISBN 9788320062472
8. Rechberger T, Postawski K. Problemy uroginekologiczne u kobiet po wystąpieniu menopauzy. *Nowa Medycyna*. 2004;1.
9. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, Santoro N, Simoncini T. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1:15004. doi: 10.1038/nrdp.2015.4.
10. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
11. <https://menopauzabeztabu.org.pl/nasz-raport/>