

Szpital Kliniczny
im. ks. Anny Mazowieckiej

*Okres przekwitania u kobiet.
Hormonalna terapia wieku
menopauzalnego.*

Lek. Natalia Rzewuska



MEDICAL
UNIVERSITY
OF WARSAW

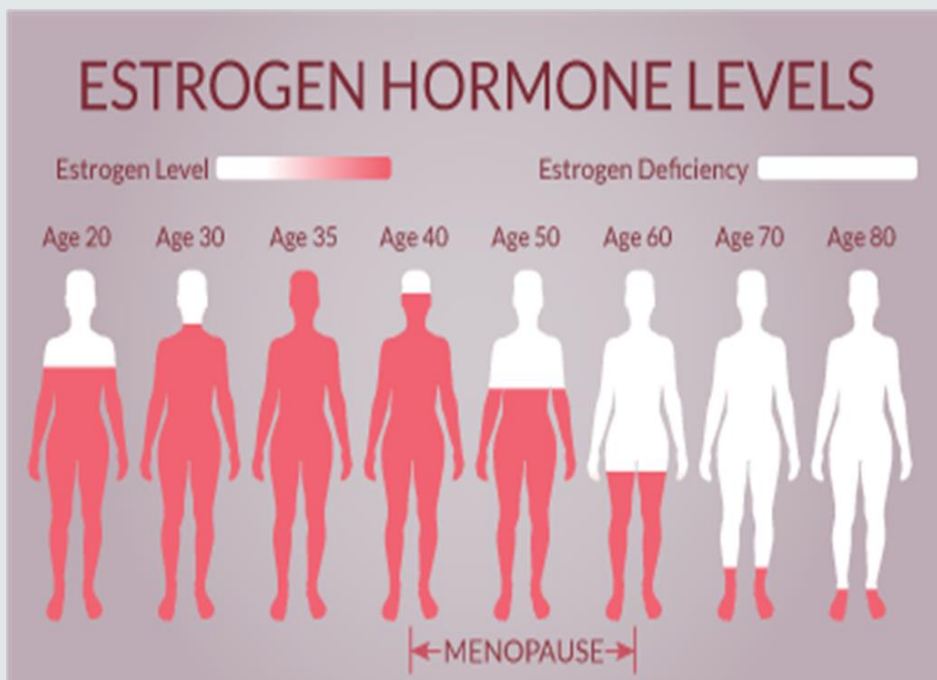


Menopauza

Z greckiego „meno” (miesiąc, menopauza), pauses (pauza).

„Lata okołomenopauzalne, które prowadzą do stopniowej zmiany w funkcjonowaniu jajników, wyznaczają cały etap życia kobiety trwający 6-13 lat, zwany klimakterium.”

Menopauza



Okres okołomenopauzy (przekwitanie, klimakterium) – okres przejściowy pomiędzy reprodukcyjnym okresem życia kobiety a starością, związany z utratą aktywności hormonalnej jajników.

Menopauza to ostatnie krwawienie miesięczkowe, po którym przez 12 miesięcy nie występuje żadna kolejna miesiączka (i nie można tego uzasadnić żadnym innym stanem).

WHO definiuje menopauzę jako trwałe ustanie miesiączek, które występuje, naturalnie lub jest wywołane przez zabieg chirurgiczny, chemioterapię lub promieniowanie.

„Na doświadczenie menopauzy wpływają przekonania i wartości panujące w otoczeniu społeczno-kulturowym, pochodzenie kobiet oraz sposób, w jaki kobiety podchodzą do zmian w tej fazie życia.”



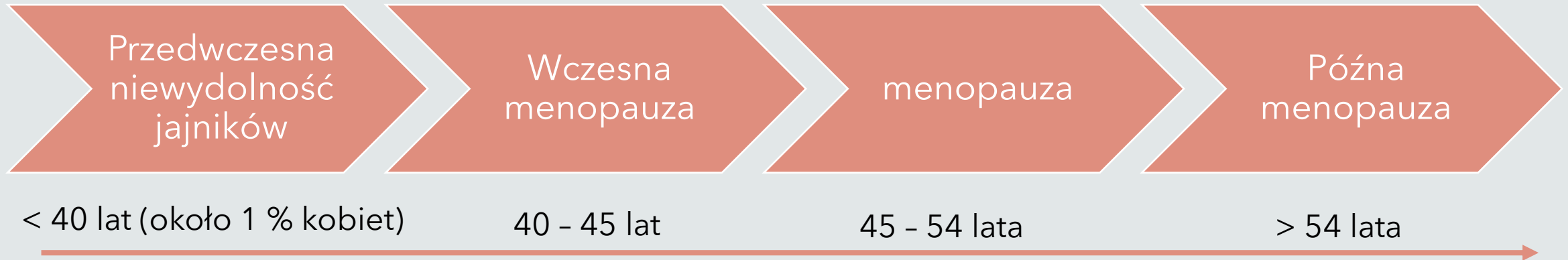
1) *Typowy wiek wystąpienia menopauzy – 45–55 lat. Jeśli menopauza rozpoczyna się przed 45 rokiem życia, mówimy o wczesnej menopauzie. Natomiast późna menopauza definiowana jest, jako ta rozpoczynająca się po 54 roku życia.*

2) *W Polsce średni wiek menopauzy to 50–51 lat.*

3) *Menopauza przed 40. rż. oznacza przedwczesną niewydolność jajników.*

Wiek menopauzy

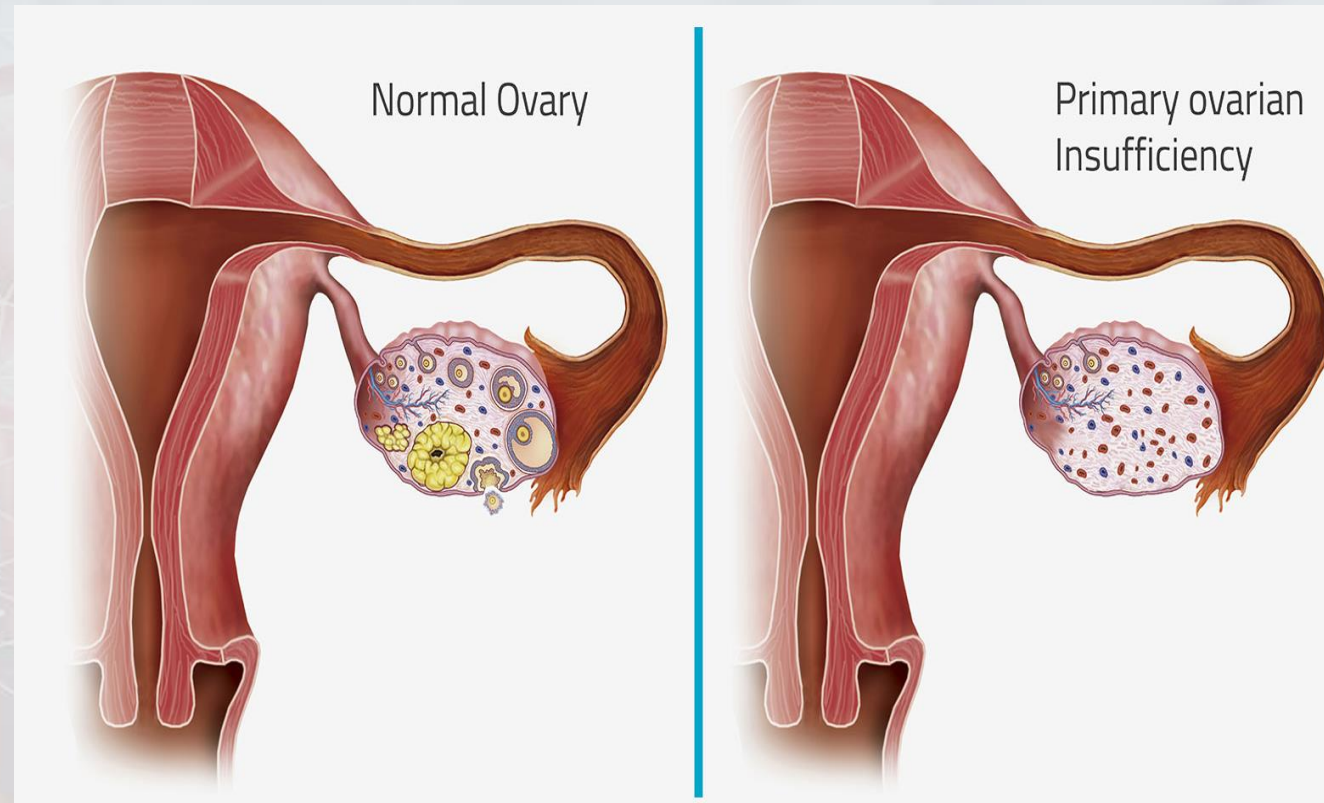
Menopauza, a przedwczesna niewydolność jajników

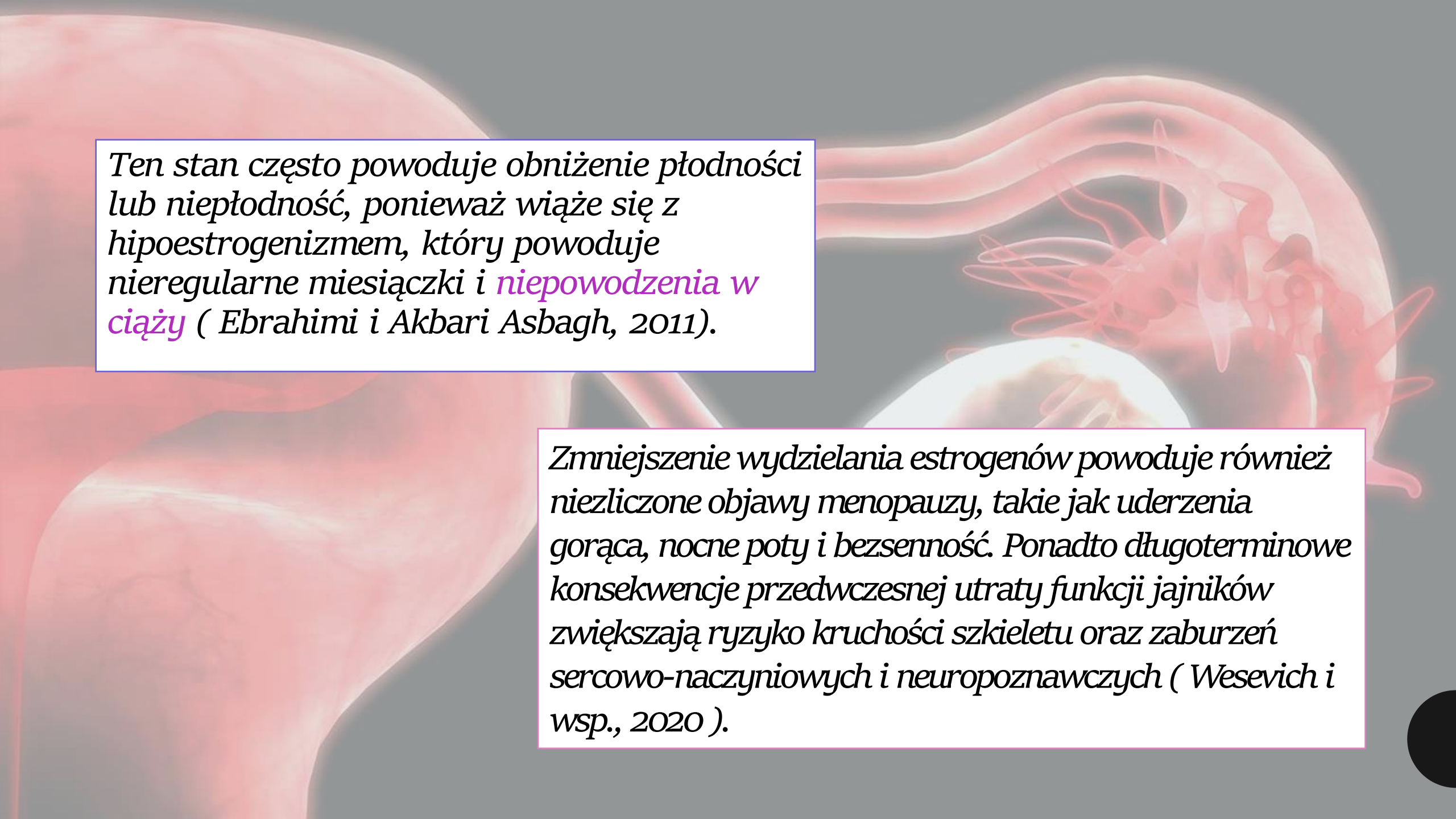


Przedwczesne wygasanie czynności jajników

Przedwczesna niewydolność jajników (POI), dawniej określana jako *premature ovarian failure (POF)*, 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 ze stanami hipoestrogennymi i hipergonadotropowymi.

POI ma swoje przyczyny genetyczne i niegenetyczne (autoimmunologiczne, toksyny środowiskowe i substancje chemiczne).





*Ten stan często powoduje obniżenie płodności lub niepłodność, ponieważ wiąże się z hipoeestrogenizmem, który powoduje nieregularne miesiączki i **niepowodzenia w ciąży** (Ebrahimi i Akbari Asbagh, 2011).*

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 (Wesevich i wsp., 2020).

Przyczyny POI

Przyczyny związane z chromosomem X:

- Trisomia X (47 XXX),
- Delecja na chromosomie X,
- Mozaika zespołu Turnera 45X0/46XX,
- Zespół Turnera
- Zespół łamliwego chromosomu X,

Przyczyny nabyte:

- Chemioterapia (cyklofosamid, chlorambucyl, doksorubicyna),
- Obustronna owariektomia
- Radioterapia,
- Toksyny środowiskowe

Pozostałe przyczyny:

Autoimmune polyglandular syndrome (1 and 2)
Blood syndrome

BPES

Ataxia telangiectasia

Fanconi anemia

Autoimmune oophoritis

Enzyme deficiency

- Galactosemia
- 17 α -hydroxylase deficiency
- Aromatase deficiency

Infectious diseases

- Shigelosis
- Chickenpox
- Mumps oophoritis
- Tuberculosis
- Malaria
- Cytomegalovirus infection

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, niewydolności nadnerczy, cukrzycy typu 1, niedoczynności przytarczyc i niedokrwistości złośliwej jest zwiększona.

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy wydaje się być najczęstszą chorobą autoimmunologiczną w populacji POI. Aż do 24% kobiet z POI było dodatnich pod względem autoprzeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej.

POI a choroby autoimmunologiczne



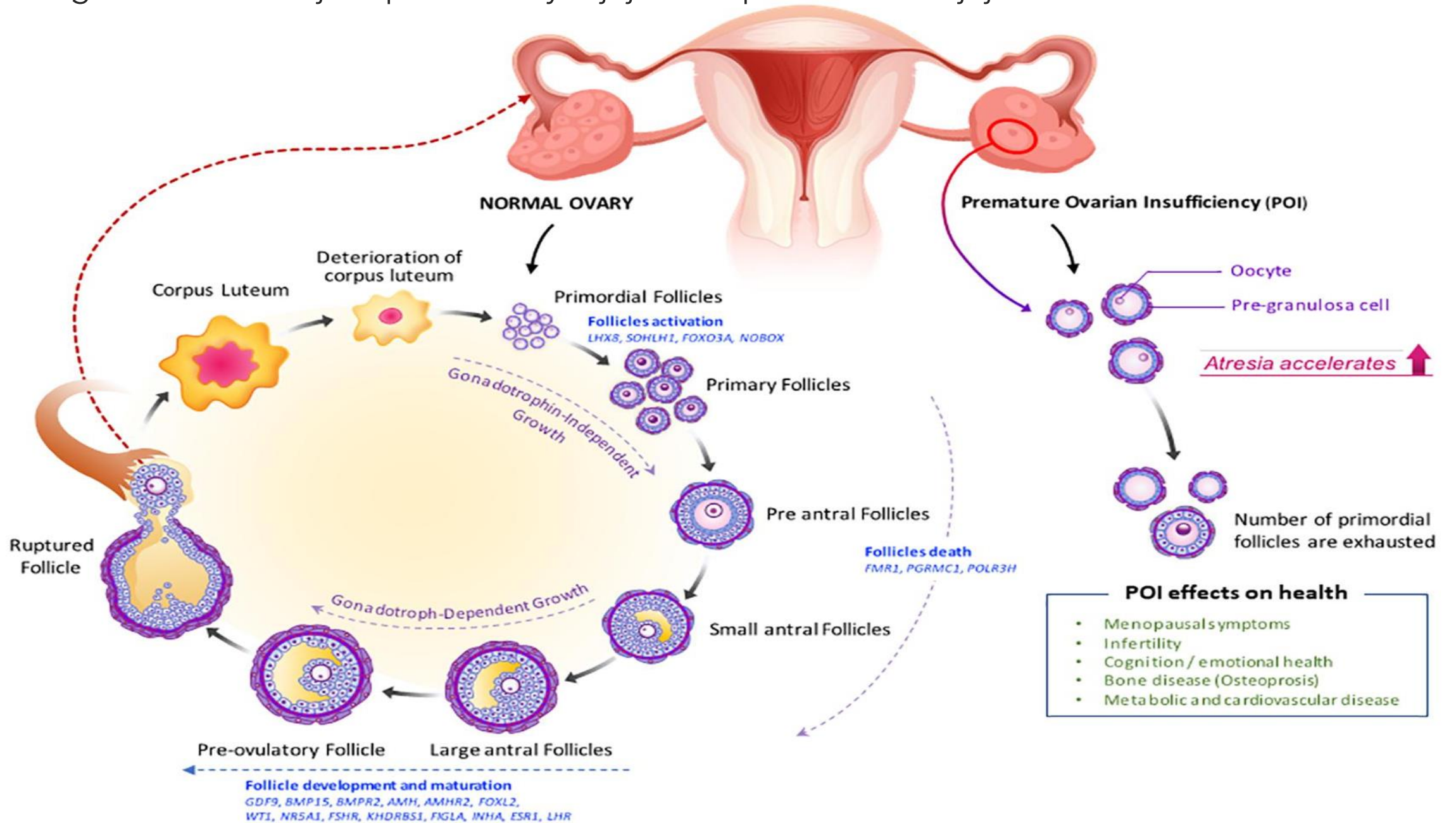
Diagnostyka POI

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.

Folikulogeneza i owulacja w prawidłowym jajniku w porównaniu z jajnikiem POI



POI, a płodność

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%**. POI różni się od menopauzy tym, że niewydolność jajników może nie być trwała. Wśród 25% pacjentek z POI, które mogą mieć owulację, tylko 5–10% może zająć w ciążę. POI można odwrócić w zależności od tego, czy brak miesiączki jest pierwotny czy wtórny. Pierwotny brak miesiączki jest poważniejszy niż wtórny brak miesiączki, co pozwala na zbadanie przyczyny i odwrócenie tego stanu.



Szansa na samoistne poczęcie i przebieg ciąży bez powikłań wynosi około 5% z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników.

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 sercowo-naczyniowych i zaburzeń neurologicznych, takich jak demencja.

Definicje

Premenopauza – okres kilku lat poprzedzających ostatnią miesiączkę, w którym zaczynają się kliniczne, hormonalne i metaboliczne zmiany związane z wygasaniem czynności jajników. W różnym stopniu i z różnym nasileniem manifestują się wtedy zaburzenia cyklu miesięczkowego.

Perimenopauza – okres okołomenopauzalny, obejmuje kilka lat poprzedzających menopauzę oraz 12 miesięcy po menopauzie.

Postmenopauza – okres życia kobiety następujący po menopauzie.



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 przyśpieszenie 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.**

Geograficzne zróżnicowanie wieku menopauzy:

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

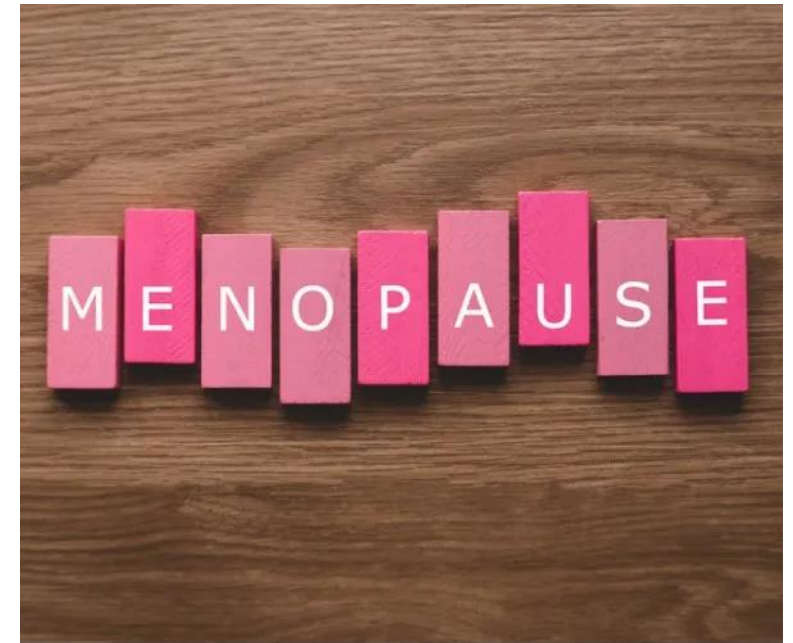
*Data from REF. 8.

Przekrojowe badania kohortowe wykazały, że wiek kobiety w okresie menopauzy jest silnie związany z wiekiem matki w okresie menopauzy.

Zaburzenia cyklu miesięcznego:

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 oraz spadkiem poziomu inhibiny.



Zmiany w funkcjonowaniu jajników:

- 1) zahamowanie dojrzewania pęcherzyków Graafa,*
- 2) zahamowanie jajczkowania i zwiększenie liczby cykli bezowulacyjnych w okresie premenopauzy,*
- 3) osłabienie czynności ciała żółtego i jego niewydolność,*
- 4) zmniejszenie masy narządu, ścieńczenie kory.*



Zmiany hormonalne

Spadek stężenia hormonów produkowanych przez jajniki – ↓ 17β-estradiol (E2),
↓ inhibina.

Niedoczynność ciała żółtego skutkuje spadkiem stężenia ↓ progesteronu.

Spadek stężenia androgenów produkowanych przez jajniki i nadnercza – ↓ testosteron, ↓ androstendion,
↓ DHEA, ↓ DHEAS.

Duża część androstendionu jest pochodzenia nadnerczowego, z tylko niewielką ilością wydzielaną przez jajniki.

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.

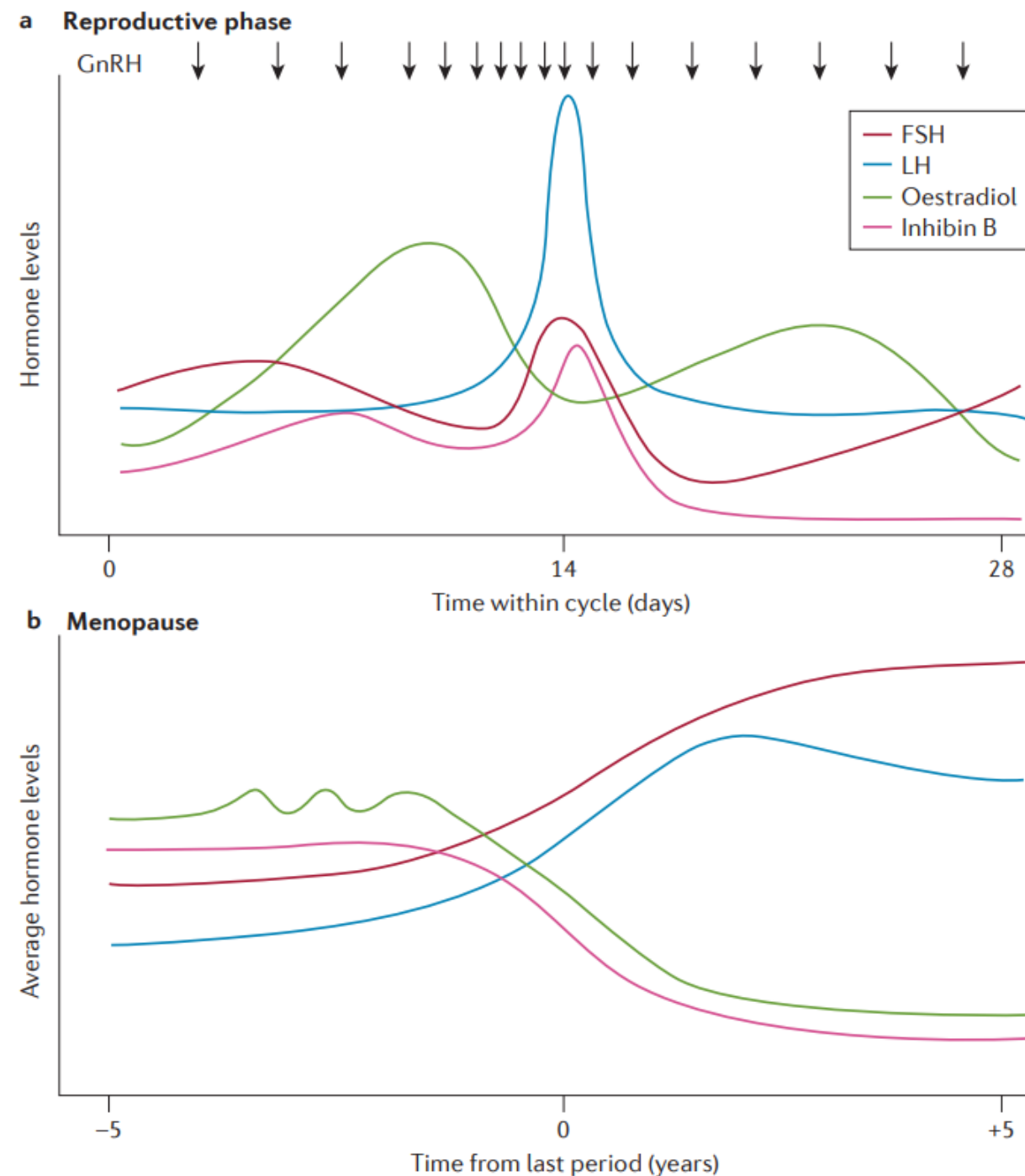
Estron (E1) staje się głównym estrogenem u kobiet po menopauzie. Jego głównym źródłem jest obwodowa aromatyzacja androstendionu, która zachodzi m.in. w tkance tłuszczowej, mięśniach, mózgu i wątrobie.

Ze względu na zmiany stosunku androgenów do estrogenów wraz z menopauzą może wystąpić łagodny hirsutyzm, odzwierciedlające wyraźną zmianę stosunku hormonów płciowych.



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.



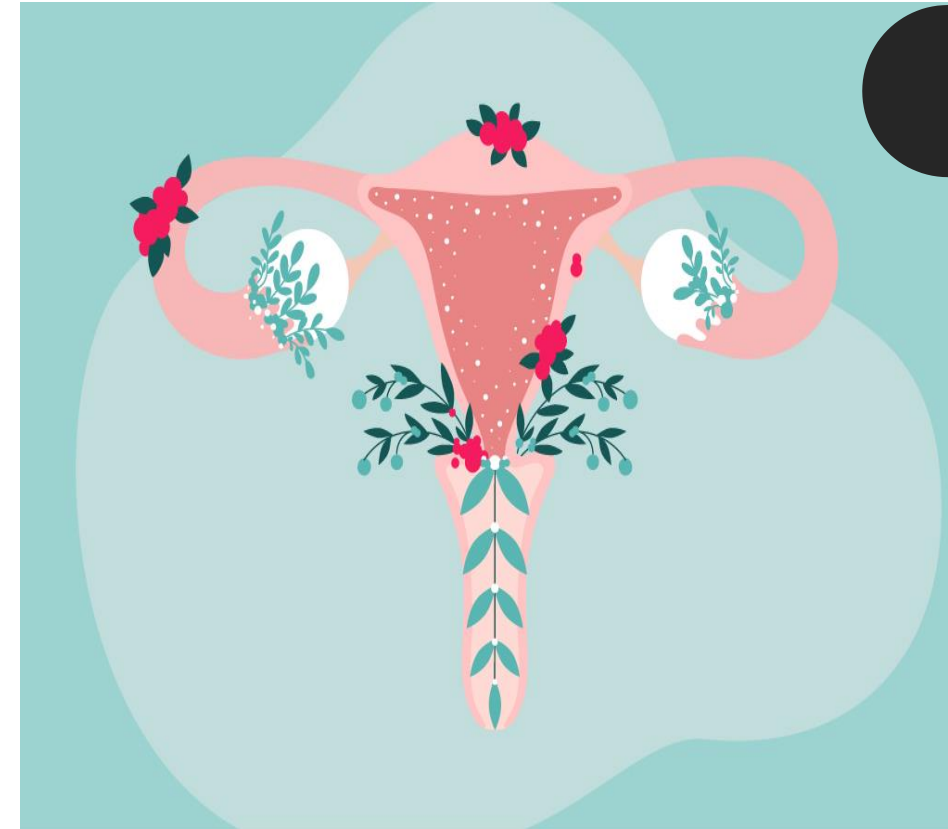
Zespół klimakteryjny

Wczesne, najczęściej występujące objawy menopauzy. Obejmują zaburzenia termoregulacji, objawy somatyczne i psychiczne.

Aż u 40% pojawiają się w okresie premenopauzy, a po menopauzie dotyczą aż 85% kobiet.

Są najbardziej nasilone w pierwszych 2 latach po menopauzie.

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.

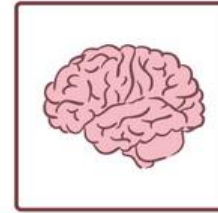
Niestabilność naczynioruchowa (tj. uderzenia gorąca, nocne poty i problemy ze snem).

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.

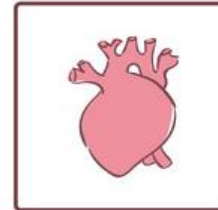
Objawy zaburzenia nastroju. Uczucie zmęczenia i apatii, drażliwość, nerwowość.

Schorzenia związane z niedoborem estrogenów: utrata masy kostnej, osteoporoza i wzrost ryzyka sercowo - naczyniowego.



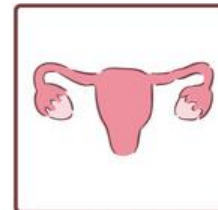
EMOCJONALNE I UMYSŁOWE

- zmiany nastroju, chwiejność emocjonalna
- obniżony popęd seksualny
- trudności w koncentracji
- depresja, nerwowość



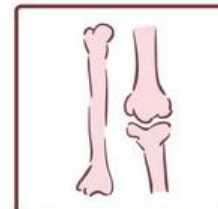
SERCE I UKŁAD KRAŻENIA

- zwiększone ryzyko chorób serca, wzrostu ciśnienia tętniczego, zwiększenia stężenia cholesterolu



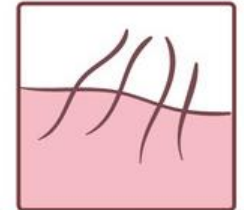
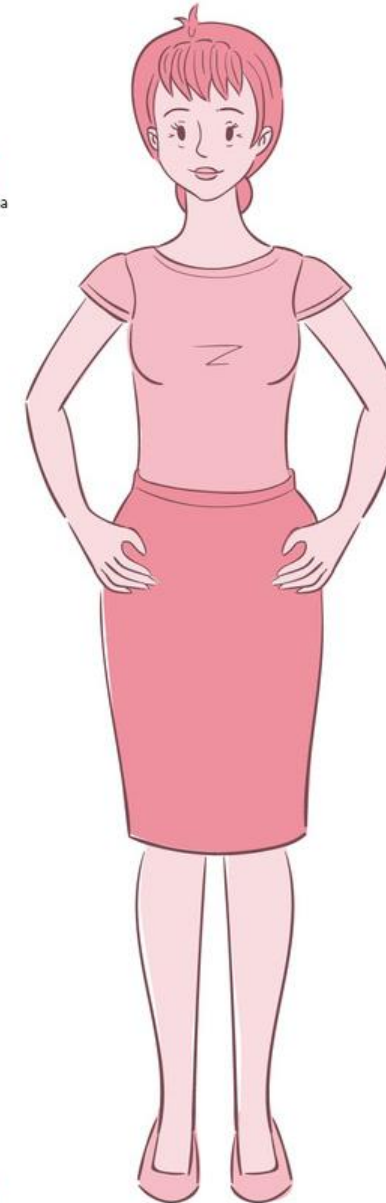
UKŁAD ROZRODZCZY

- brak menstruacji
- zwiększone ryzyko infekcji
- suchość pochwy, zmiany pH pochwy



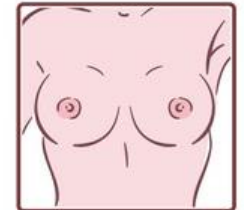
UKŁAD KOSTNY

- zwiększone ryzyko osteoporozy (utrata gęstości kości)



SKÓRA

- wiotkość, przesuszenie
- wrażliwość na słońce



CIAŁO

- utrata jędrności
- przybieranie na wagę



UKŁAD MOCZOWY

- zwiększone ryzyko infekcji układu moczowego
- nietrzymanie moczu

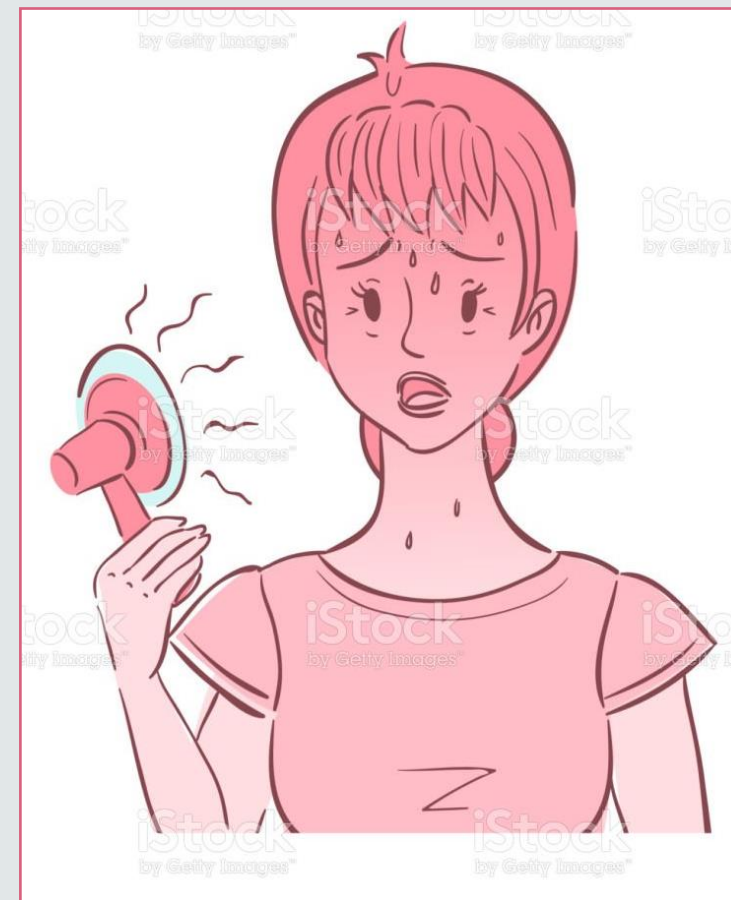
Zaburzenia naczynioruchowe

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.

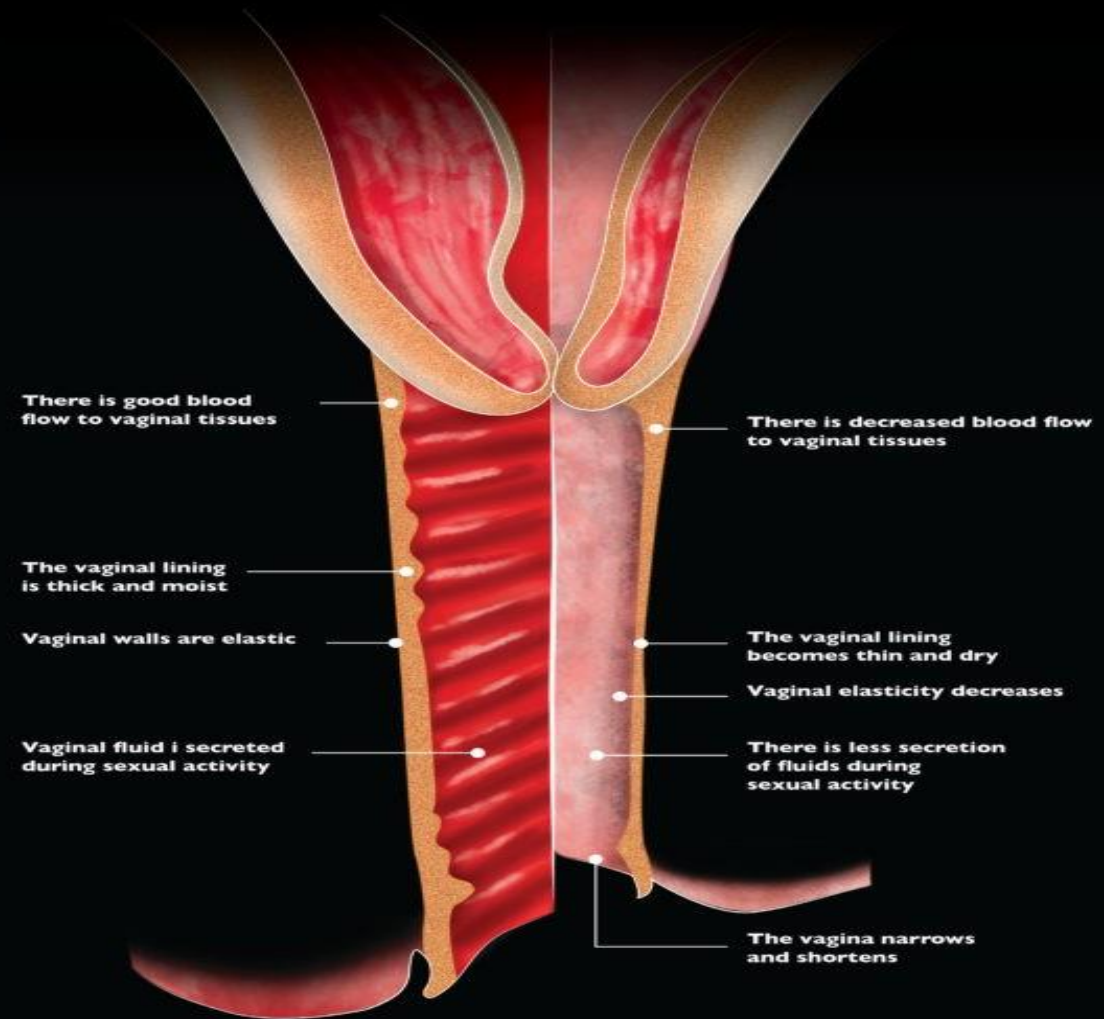
Dokładna przyczyna objawów naczynioruchowych nie jest znana, ale uważa się, że jest to związane z niskim poziomem estrogenów (i prawdopodobnie zmianami poziomu FSH i inhibina B).



VAGINAL ATROPHY PATHOPHYSIOLOGY

VAGINAL ENVIRONMENT
BEFORE MENOPAUSE

VAGINAL ENVIRONMENT
AFTER ESTROGEN LOSS



Zmiany atroficzne w układzie moczowo-płciowym.

U kobiet przed menopauzą błona śluzowa pochwy jest pogrubiona, pofałdowana, dobrze unaczyniona i nawilżona. Po menopauzie, gdy poziom estrogenów spada, błona śluzowa pochwy staje się cieńsza, bardziej sucha i blada. Pochwa staje się mniej elastyczna. Pojawiają się takie dolegliwości jak świąd, i dyspareunia. To obniżenie poziomu estrogenów powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez pochwę i zmiany tkankowe oraz wzrost pH wydzieliny pochwy, od kwaśnego do obojętnego.

Greene Climacteric Scale

Skala Greene'a/indeks menopauzy Greene'a, może być uznany jako KWESTIONARIUSZ MENOPAUY. Jest to ankieta używana w celu oceny objawów menopauzy doświadczanych przez kobiety w danym momencie i śledzenia ich zmian w czasie. Pomaga również rozpoznać, jak skutecznie leczone są objawy menopauzy. Wynik powyżej 12 punktów oznacza wysokie prawdopodobieństwo przechodzenia menopauzy, natomiast jest to również możliwe w przypadku niższego wyniku, nie służy więc do rozpoznania samej menopauzy, a jedynie ocenie ciężkości jej objawów.

Scale	Sum of symptoms
Psychological	1 to 11
Somatic (physical)	12 to 18
Vasomotor	19 to 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

Greene, J, A factor analytic study of climacteric symptoms **Journal of Psychosomatic Research** (1976), 20, 425–430.

Do oceny indywidualnego nasilenia objawów menopauzy stosuje się również skalę Kuppermana, zwaną również indeksem Kuppermana:

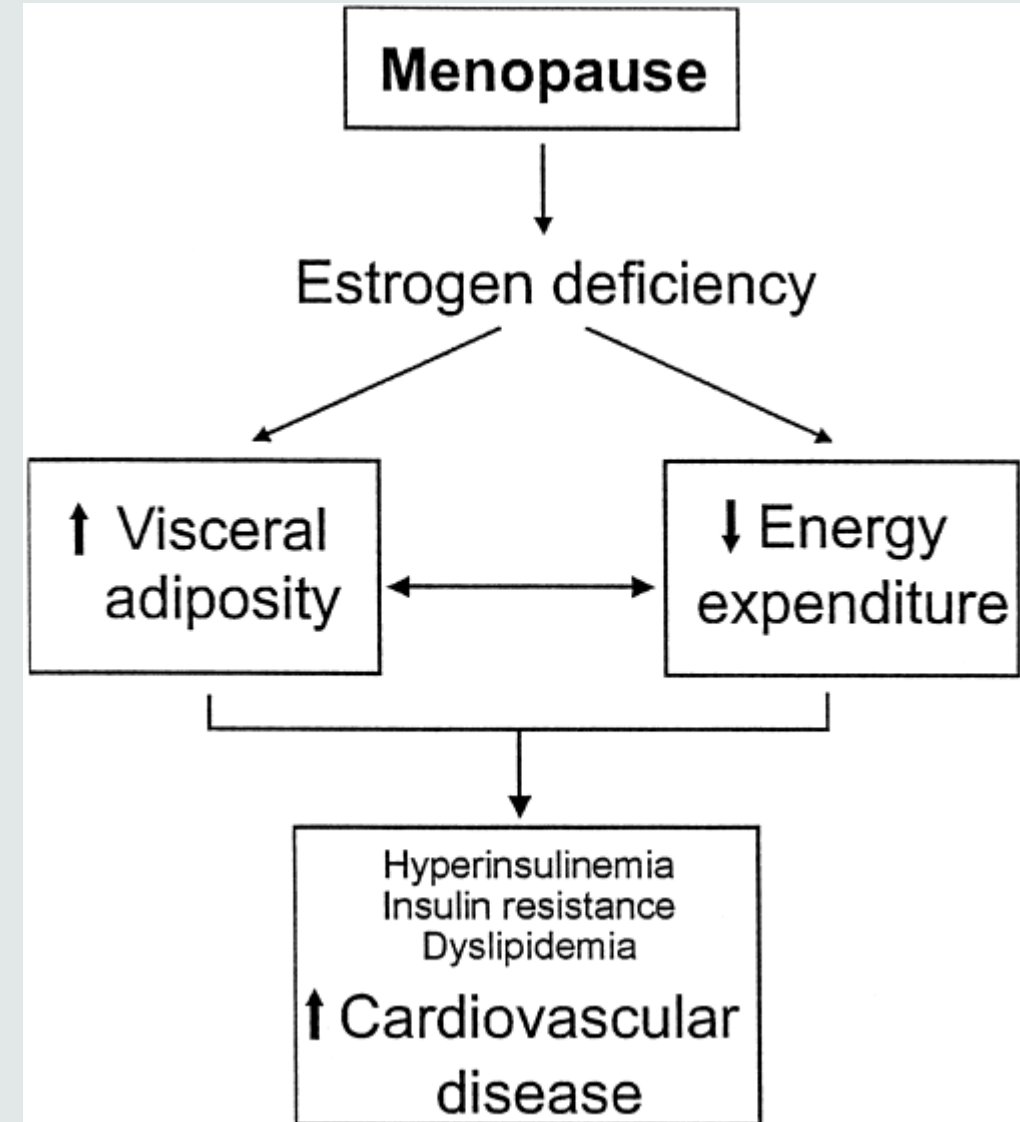
OBJAWY	STOPIEŃ NASILENIA
Uderzenia gorąca:	<input type="text" value="Brak objawu"/>
Nadmierne poty:	<input type="text" value="Brak objawu"/> <input type="text" value="Nasilenie lekkie"/> <input checked="" type="text" value="Nasilenie średnie"/> <input type="text" value="Nasilenie ciężkie"/>
Zaburzenia snu:	<input type="text" value="Brak objawu"/>
Nadmierna nerwowość:	<input type="text" value="Brak objawu"/>
Nastroj depresyjny:	<input type="text" value="Brak objawu"/>
Zawroty głowy:	<input type="text" value=""/>
Brak energii:	<input type="text" value=""/>

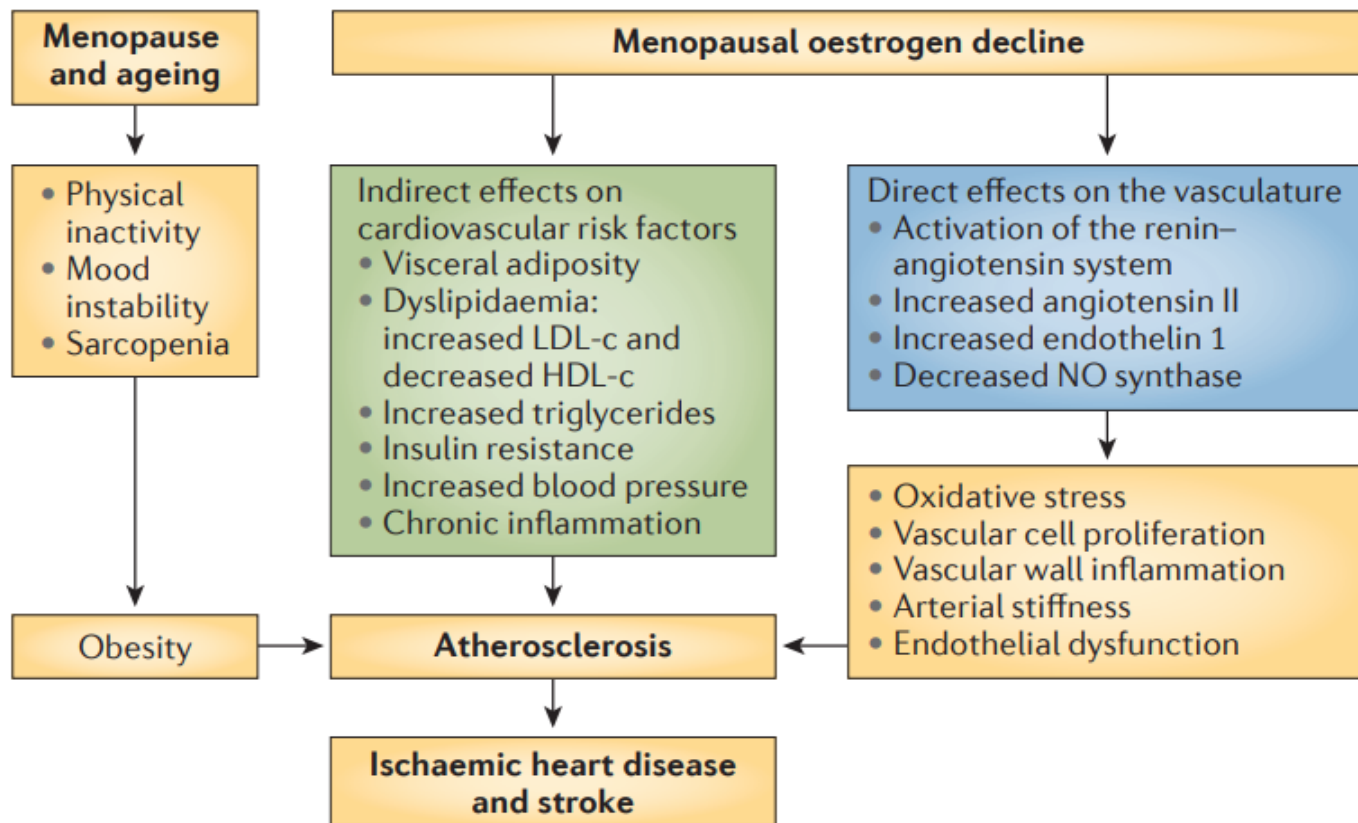
Indeks objawów menopauzalnych wynosi:

Co oznacza Twój wynik?	
do 20 punktów	jeszcze nie masz objawów wskazujących na przekwitanie
od 21 do 25 punktów	odczuwasz zespół objawów wypadowych o lekkim nasileniu
od 26 do 30 punktów	masz zespół objawów wypadowych o średnim nasileniu
ponad 30 punktów	doświadczasz zespołu objawów wypadowych o ciężkim nasileniu

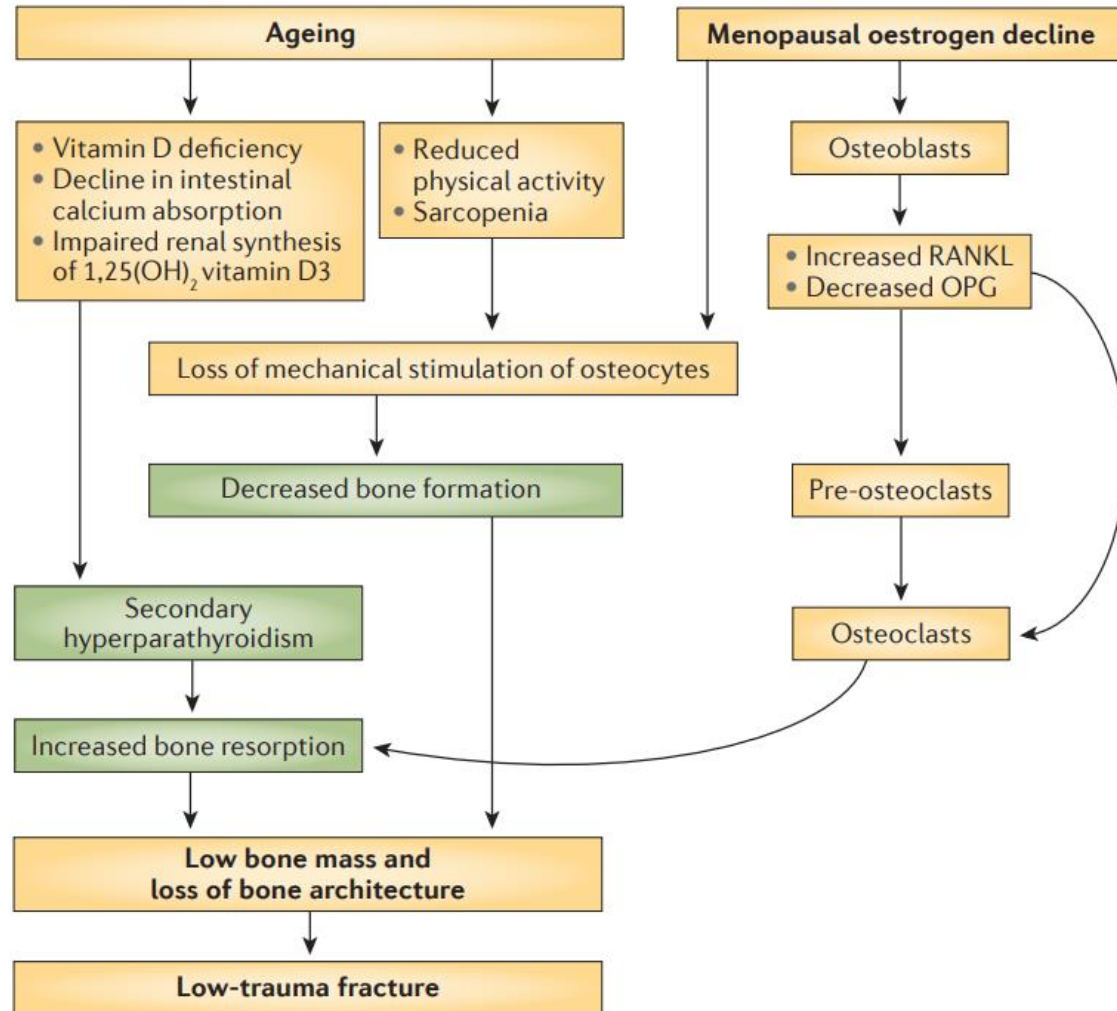
Konsekwencje metaboliczne menopauzy

Zmiany metaboliczne menopauzy są konsekwencją wieloczynnikowego procesu polegającego na zmniejszeniu należnych nakładów energetycznych do braku aktywności fizycznej, przy niższej podstawowej przemianie materii. Sam proces menopauzy nie wiąże się z przyrostem masy ciała, ale prowadzi do wzrostu całkowitej tkanki tłuszczowej i jej redystrybucji, co skutkuje otyłością trzewną. Otyłość brzuszna i spadek estrogenów w okresie menopauzy są związane z niepożądanymi zmianami metabolicznymi, takim jak insulinooporność, skłonność do rozwoju cukrzycy typu 2 oraz dyslipidemia charakteryzująca się wysokim poziomem trójglicerydów, niskim poziomem cholesterolu o dużej gęstości lipoprotein (HDL) i zwiększonej ilości cholesterolu o niskiej gęstości cząsteczki lipoprotein (LDL).





Wpływ menopauzy na układ sercowo - naczyniowy



Osteoporoza

Postmenopauzalny spadek estrogenów prowadzi do nadmiernej resorpcji kości. Dokładniej, niedobór estrogenów powoduje nadmierną produkcję cytokiny RANKL (receptor aktywator jądrowego liganda czynnika κB ; znany również jako TNFSF11) przez osteoblasty, które – po związaniu się z jego receptorem RANK (znany również jako TNFRSF11A) na powierzchni preosteoklastów i dojrzałych osteoklastów prowadzi do osteoklastogenezy i resorpcji kości. Ponadto, produkcja osteoprotegeryny (OPG), inhibitora osteoklastów, przez osteoblasty jest zmniejszona. Te zmiany mogą być spotęgowane ogólnymi zmianami w kościach związanymi ze zmianą metabolizmu kości, spowodowanej wiekiem, w tym zaburzoną homeostazą witaminy D i wapnia oraz wtórną nadczynnością przytarczyc i mniejszą mechaniczną stymulacją obrotu kostnego.

Wpływ estrogenów na ośrodkowy układ nerwowy

Objawy wypadowe mają podłoże neurowegetatywne i są skutkiem zmian dystrybucji neurotransmiterów w OUN, z powodu niedoboru estrogenów.

Estrogeny:

- 1. Obniżają temperaturę ciała, przez działanie na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu, dlatego niedobór estrogenów w okresie około menopauzalnym, skutkuje podwyższeniem ciepłoty ciała i uderzeniami gorąca, odczuwalnymi przez pacjentki.*
- 2. Mają działanie:*
 - organizacyjne neuronów,*
 - neuroprotekcyjne i neurotropowe,*
 - wspomagają produkcję serotoniny.*
- 3. Regulują funkcjonowanie komórek glejowych i białek, odgrywających rolę w chorobie Alzheimera. Estrogeny hamują odkładanie się charakterystycznego dla choroby Alzheimera B-amyloidu. Odpowiadają za obniżenie stanu czynnościowego podstawowej funkcji neuronów cholinergiczných.*



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.



Menopauzalna terapia hormonalna (menopausal hormone therapy – MHT)

Terapia estrogenami jest bezpieczna dla większości kobiet; powinien być przepisana w najniższej skutecznej dawce i przez najkrótszy czas niezbędny do opanowania objawów.

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 zrównoważenia 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.*

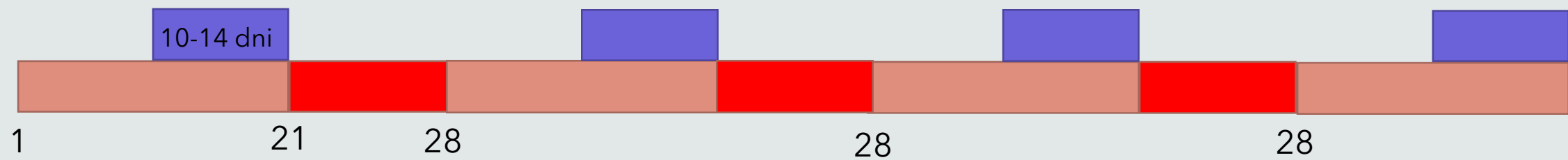
Obie wyżej wymienione terapie mają zastosowanie u młodszych kobiet w okresie perimenopauzalnym, które chcą zachować cykliczność krwawień z macicy oraz u kobiet z hipogonadyzmem.

- 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.**

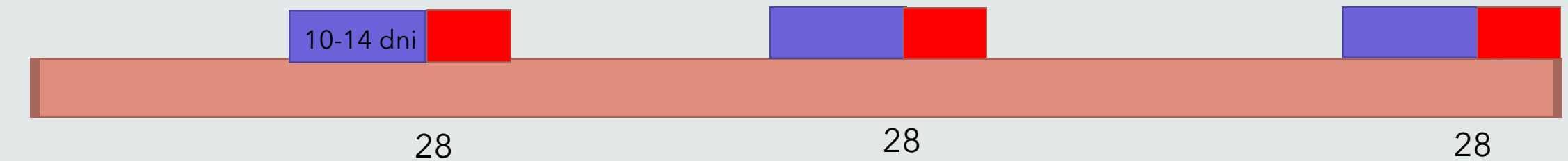
Jak stosować TH?

- estrogeny
- progestageny
- krwawienie

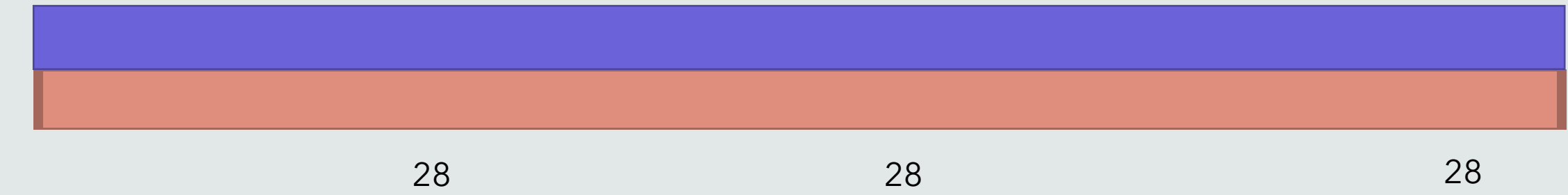
Terapia sekwencyjna



Terapia ciągła - sekwencyjna



Terapia ciągła



Różne postacie 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).

Systemy transdermalne:

Estrogeny stosowane przezskórnie mogą być podawane w niższych dawkach.

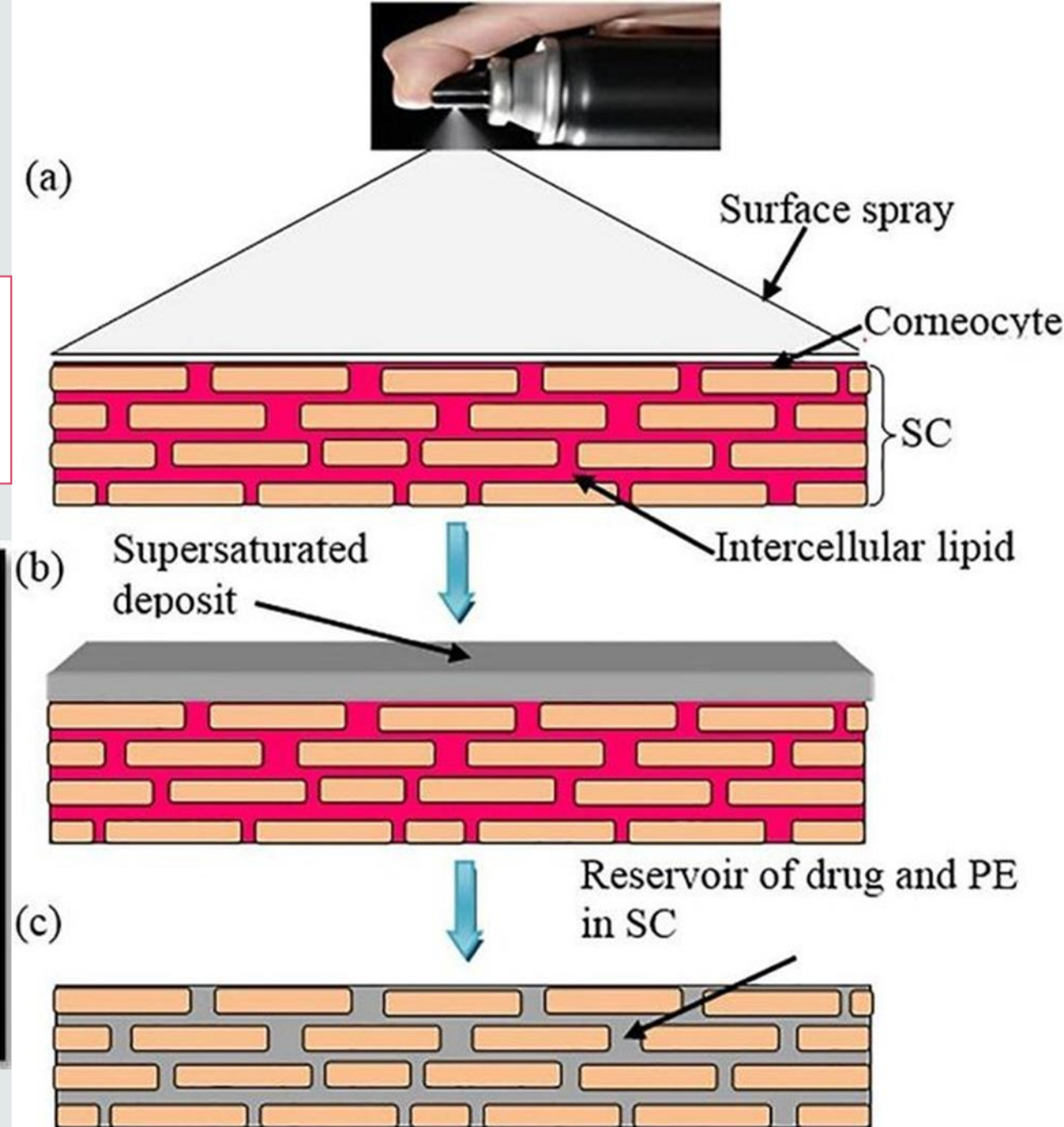
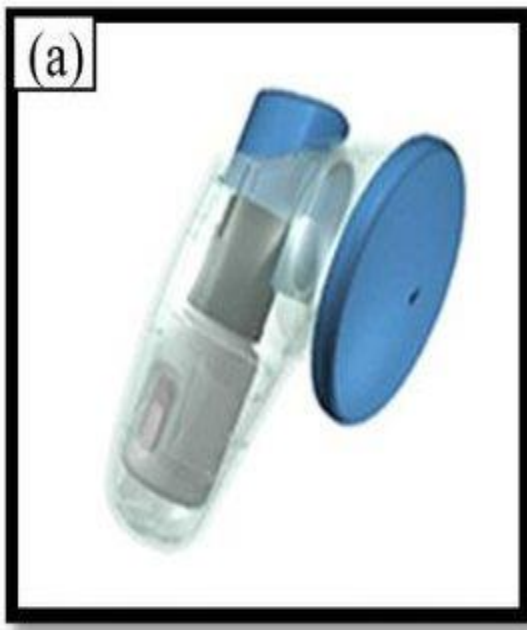
Profil estrogenów w osoczu po podaniu przezskórnym, w którym dominuje estradiol, bardziej przypomina ten fizjologiczny, charakterystyczny dla okresu przedmenopauzalnego.

Przy zastosowaniu systemów transdermalnych występuje mniejsze ryzyko zakrzepicy żyłnej i udarów, związane z mniejszym pobudzeniem czynników krzepnięcia w wątrobie. Mogą jednak powodować zaczerwienienie i świąd w miejscu przyklejenia do skóry.



Estrogeny dostępne w aerozolu

Estradiol może być stosowany w postaci roztworu do stosowania przezskórnie. Produkt leczniczy stosuje się raz na dobę, jako monoterapię lub jako sekwencyjną terapię ciągłą (w skojarzeniu z progestagenem).



Porównanie postaci farmaceutycznych estrogenów.

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 płaszczu	Bez konieczności stosowania progestagenów.

Terapia hormonalna (TH)

wskazania:

- 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.*





- 1. Zwiększenie ryzyka chorób zakrzepowo – zatorowych, w tym żylnej choroby zatorowo – zakrzepowej i udaru mózgu.*
- 2. Zwiększenie zapadalności na raka piersi (zwłaszcza leczenie długotrwałe)*
- 3. Zwiększenie zapadalności na zapalenie pęcherzyka żółciowego.*

Terapia hormonalna działania niepożądane:



*Skuteczne łagodzenie objawów
naczynioruchowych, zaburzeń snu, atrofi
urogenitalnej.*

Zmniejszenie utraty masy kostnej.

Poprawa profilu lipidowego – ↓ LDL, ↑ HDL.

Zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

Zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego.

TH korzyści z włączenia leczenia

Fitoestrogeny - związki roślinne wykazujące działanie estrogenowe, dzięki czemu łagodzą objawy menopauzy.

Zioła.

Stosowanie aktywności fizycznej.

Psychoterapia, techniki relaksacyjne.

**NIE MAJĄ UDOWODNIONEJ
SKUTECZNOŚCI DZIAŁANIA!**

SSRI, SNRI, gabapentyna - zmniejszenie nasilenia uderzeń gorąca - posiadają udowodnione działanie!

Metody alternatywne w stosunku do HTM

Terapia hormonalna - przeciwwskazania

Niezdiagnozowane i nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych.

Przebyta lub obecna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

Przebyty zawał serca oraz niestabilna choroba niedokrwienna serca.

Przebyty udar mózgu.



Aktywna choroba wątroby lub niewydolność wątroby.

Estrogenozależna choroba nowotworowa – rak endometrium, rak piersi.

Oponiak mózgu – przeciwwskazanie do stosowania gestagenów.

Ciąża.

Terapia hormonalna - przeciwwskazania

ESTROGENY

17-B-estradiol

Walerian Estradiolu

Skoniugowane estrogeny końskie*

Estriol (dopochwowo)**

PROGESTAGENY

Mikronizowany progesteron

Dydrogesteron

Lewonorgestrol

Norgestrel

*nie dostępne w Polsce

** nie zwiększają ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej lub raka piersi i endometrium, Nie wymagają uzupełnienia terapią progestagenową.

Przykłady substancji stosowanych w terapii hormonalnej

*Terapia standardowa
2 mg estradiolu p.o.
50 ug estradiolu transdermalnie.*

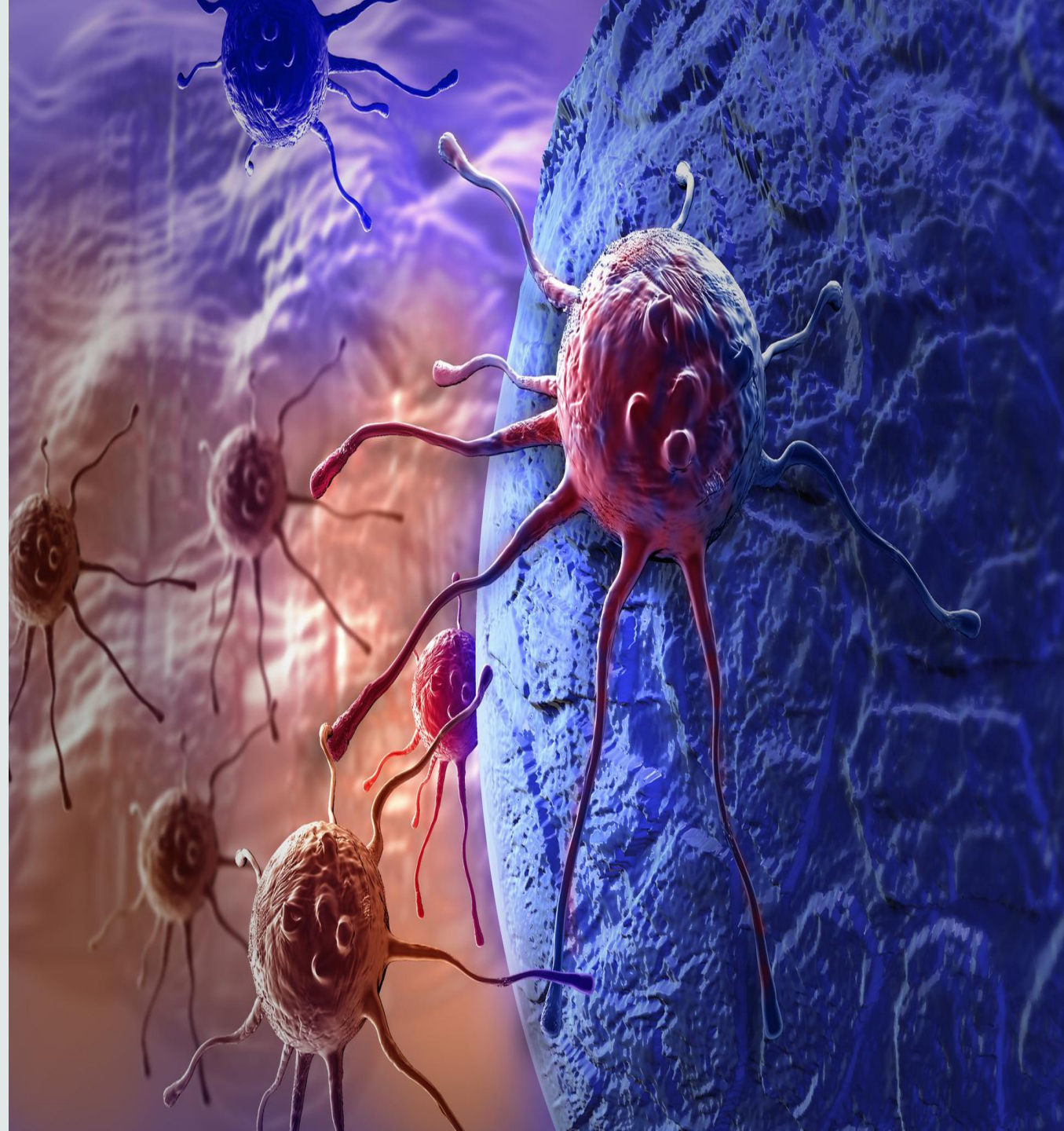
*Terapia niskodawkowa
1mg estradiolu p.o.
25-37.5 ug estradiolu
transdermalnie
0.3mg CEE p.o.
(Skoniugowany koński estrogen)*

Dawkowanie



Hormonalna Terapia Menopauzy, a 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)*



Zasady włączenia TH



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.

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

Przed włączeniem TH należy przeprowadzić ocenę kliniczną obejmującą:

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 odchyień od normy.

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

Spontaneous pregnancy in a patient with premature ovarian insufficiency – case report

Anna Calik-Ksepka, Monika Grymowicz, Weronika Bronkiewicz, Aleksandra Urban, Kamil Mierzejewski, Ewa Rudnicka, Roman Smolarczyk

Department of Gynaecological Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Abstract

Diagnosis of premature ovarian insufficiency is usually sudden and distressful for the patient in terms of facing infertility. However, some patients with POI have intermittent ovarian activity with an overall 5% probability of pregnancy. We report the case of 27-year-old woman with premature ovarian insufficiency treated with hormone replacement therapy, who six months after diagnosis conceived spontaneously. Apart from bleeding episodes in the first trimester, the pregnancy course was uneventful, and a healthy neonate was delivered. Women with premature ovarian insufficiency should be informed about the small but nonetheless real possibility of pregnancy.

Key words: premature ovarian insufficiency, spontaneous pregnancy.

Introduction

Premature ovarian insufficiency (POI) affects approximately 1% of women under the age of 40 years and is associated with female infertility [1]. The symptoms are similar to those of menopause: oligo/amenorrhea, hypoestrogenism, elevated level of gonadotropins, and diminished number of follicles within the ovaries. Although the causes of POI are largely unknown, genetic defects such as Turner syndrome and fragile X syndrome premutation, environmental factors, and autoimmune diseases seem to play an important role in the aetiopathology.

Primary ovarian insufficiency is generally diagnosed as part of the evaluation for frequent gynaecological complaints, such as irregular menses, so the diagnosis usually comes unexpectedly. Besides causing infertility, POI is associated with multiple health risks such as menopausal symptoms, decreased bone mineral density and increased risk of fractures, greater risk of cardiovascular diseases, and psychological impact, which may include depression and potential early decline in cognition. Ovarian failure is not permanent, which differentiates this condition from menopause. Women with POI ovulate extremely rarely. However, 5% of such women conceive spontaneously and have a normal pregnancy after the diagnosis is established [2].

Case report

A 27-year-old woman was referred to the gynaecological endocrinology clinic with oligomenorrhoea, and periodic stomach and spine pain. Menarche occurred at age of 16 years, followed by regular menstrual bleeding. At 19 years, she commenced on birth control pills that she continued for three years. Her personal history for previous surgery or other relevant pathologies was negative. Laboratory tests showed elevated follicle-stimulating hormone (FSH) level at 102.2 mIU/ml (normal levels 3.03-8.08 mIU/ml), oestradiol (E2) at < 10 pg/ml (21-251 pg/ml), and luteinising hormone (LH) 45.9 mIU/ml (1.8-11.78 mIU/ml). Repeated laboratory results confirmed the diagnosis of premature ovarian insufficiency. Anti-Müllerian hormone (AMH) was at the very low level of 0.01 ng/ml. Thyroid-stimulating hormone (TSH), prolactin, and androgen status were within normal limits. Lower pelvic transvaginal ultrasonography found no pathology. The patient's karyotype corresponded to the normal female karyotype.

Hormone replacement therapy (HRT) was implemented to minimise bone loss and decrease the risk of cardiovascular events. The patient was treated with cyclical hormone therapy using oestrogen (2 mg oestradiol) with the addition with progestin for 14 days in the cycle (10 mg dydrogesterone). Our patient sponta-

An adolescent girl with premature ovarian failure, Graves' disease, and chronic urticaria: a case report

Danhong Lin¹, Huibiao Quan², Kaining Chen¹, Lu Lin¹, Leweihua Lin¹, Qun Ji¹

Affiliations + expand

PMID: 33038927 PMID: PMC7548041 DOI: 10.1186/s13256-020-02491-w

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: Premature ovarian failure is characterized by amenorrhea, hypoestrogenism, and hypergonadotropinism, and occurs in women under 40 years of age. The prevalence of premature ovarian failure in women younger than 20 years of age is only 0.01%. Immune disorders are one of the causes of premature ovarian failure. Graves' disease and chronic urticaria are also associated with immune disorders.

Case presentation: We report a case of a 15-year-old Han Chinese girl with premature ovarian failure complicated by Graves' disease and chronic urticaria. She experienced menarche at 13 years of age and presented with amenorrhea after 7 months of irregular menstruation. Laboratory examinations indicated hypoestrogenism and hypergonadotropinism. Ultrasound imaging revealed that her uterus and ovaries were small in size. Gene and antibody tests related to premature ovarian failure returned negative results. Both thyroid peroxidase autoantibody and thyrotropin receptor antibody were positive. After reviewing the literature on the relationship between these three diseases and immune disorders, our patient was diagnosed as having atypical autoimmune polyglandular syndrome. After

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:

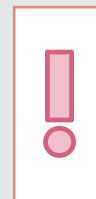
- A) stan po mastektomii z powodu raka piersi.*
- B) stan po usunięciu macicy z powodu mięśniaków macicy.*
- C) stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu raka szyjki macicy.*
- D) stan po usunięciu macicy z przydatkami z powodu raka jajnika.*
- E) prawdziwe są odpowiedzi A, C i D.*

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.

Wśród przeciwwskazań do stosowania HTZ znajdują się:



- niewyjaśnione krwawienie z macicy;
- ciężka czynna choroba wątroby;
- przebycie estrogenozależnego raka piersi lub endometrium;
- choroba niedokrwienna serca;
- udar mózgu;
- ołepienie;
- dodatni wywiad rodzinny lub indywidualny w kierunku żylnej;
- choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ);
- porfiria skórna późna;
- hipertriglicerydemia.

[Stanowisko NAMS dotyczące terapii hormonalnej - część I]

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 ektopowe 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) 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 ektopowe 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*

1. Nelson, H. D. (2008). Menopause. *The Lancet*, 371(9614), 760–770. doi:10.1016/s0140-6736(08)60346-3
2. Edwards, B. J., & Li, J. (2012). Endocrinology of menopause. *Periodontology 2000*, 61(1), 177–194. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00407.x
3. Takahashi, T. A., & Johnson, K. M. (2015). Menopause. *Medical Clinics of North America*, 99(3), 521–534. doi:10.1016/j.mcna.2015.01.006
4. Poehlman, E.T. (2002), Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 81: 603-611. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2002.810705.x>
5. Davis, S. R., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G. D., Pal, L., Rees, M., ... Simoncini, T. (2015). Menopause. *Nature Reviews Disease Primers*, 15004. doi:10.1038/nrdp.2015.4
6. Bręborowicz, Położnictwo i ginekologia Tom II, 2020
7. Niwińska A. The impact of combined oral contraception and hormone replacement therapy on breast cancer development. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 43–51.
8. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2017; 24 (7): 728–753 (Stanowisko NAMS dotyczące terapii hormonalnej – część I i część II).
9. *Front. Cell Dev. Biol.*, 10 May 2021 Sec. Molecular and Cellular Reproduction; <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672890>
10. Simin, J., Tamimi, R., Lagergren, J., Adami, H.-O., & Brusselaers, N. (2017). Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *European Journal of Cancer*, 84, 60–68. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.012

