

Klimakterium, menopauza

- období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem sénia
- dle WHO – období začínající přibližně jeden rok před menopauzou a charakterizované již nastupujícími klinickými obtížemi
- nejčastěji se vyskytuje mezi 45. a 60. rokem života ženy

Menopauza

- poslední menses, po kterém následuje alespoň jeden rok amenorea, určeno retrospektivně

Premenopauza

- období s dosud zachovaným menstruačním cyklem do 12 měsíců před menopauzou, kdy se již objevují příznaky akutního klimakterického syndromu

Perimenopauza

- období rok před a rok po menopauze

Postmenopauza

- část života po menopauze (začíná rok po poslední menses)

Senium

- někdy se vyčleňuje z postmenopauzy jako samostatný pojem
- období života po 65. roku
- charakteristické ústupem sekundárních pohlavních znaků

Předčasná menopauza – označováno spíše jako **předčasné ovariální selhání (POF)**

- ve věku nižším než 40 let
- **indukovaná menopauza** – zástava menstruace chirurgickým odstraněním ovarií nebo iatrogenním ukončením jejich funkce chemoterapií či aktinoterapií

Fyziologie klimakteria

- základní příčinou je **vyčerpání folikulů v ovariu** → nedostatek ovariálních steroidů, zejména estrogenů
- s klesajícím počtem folikulů klesá odpověď organismu na stimulaci gonadotropiny → proto pomocí zpětné vazby mezi ovariálními estrogeny a hypotalamo-hypofyzární osou stoupá produkce gonadotropinů
- nejdříve je patrný **pokles inhibinu** (ten se ale standardně nevyšetřuje), další je na řadě **vzestup FHS**, který je později následovaný postupným **vzestupem LH** → **perimenopauza** – ↑ FSH a normální LH
- s dalším snižováním počtu ovariálních folikulů dochází k **poklesu tvorby estradiolu a progesteronu** (androgeny se nadále tvoří) → toto vede k prodloužení menstruačního cyklu až nakonec zcela ustane
- dochází k **dalšímu nárustu FSH (4-10 x) a LH (3-7 x)** → **postmenopauza** – ↑ FSH i LH
- v postmenopauze estrogeny nadále vznikají jen konverzí **androgenů** v periferní tukové tkáni, hlavním estrogenem klimakteria je **estron**
- **Laboratorní známky klimakteria:**
 - **FSH >40 IU/l** (platí i pro předčasné ovariální selhání)
 - **17β-estradiol <0,1 nmol/l**

Anatomické změny

- **atrofie ovarií** – pravděpodobně geneticky programovaná
- **atrofie dělohy a endometria** (do 5 mm)
- **pochva** – ztráta elasticity, zkrácení, ztenčení sliznice, změna pH na neutrální až alkalické, suchost
- **atrofie vaziva a svalů pánevního dna**
- **prs** – involuce žlázového tělesa

- **extragenitálně** – změna tělesné hmotnosti, ↓ elasticity pojivové tkáně, osteoporóza, redistribuce podkožního tuku, atrofie sliznice uretry, atrofie uretrálního sfinkteru, ↑ pigmentace ↓ elasticity kůže

Klinické projevy nedostatku estrogenů

1. Poruchy menstruačního cyklu

- **dysfunkční krvácení** – relativní hyperestrinismus vede k hyperproliferaci endometria a ke krvácení
- **oligomenorea** – cyklus delší než 35 dní
- **menoragie** – krvácení delší než 7 dní
- **hypermenorea** – více než 7 vložek/den
- **hypomenorea** – méně než 2 vložky/den
- **amenorea** – vynechání cyklu, konečná fáze (diff. dg. gravidita – zejména u předčasné menopauzy)

2. Akutní změny – Klimakterický syndrom

- neohrožují ženu na životě, ale zhoršují kvalitu života
- symptomy lze objektivizovat pomocí **Kuppermanova indexu** nebo dotazníků: **WHQ**, **MENQOL**
- **vazomotorické (vegetativní) symptomy**
 - **návaly horka** – vznikají spontánně nebo po vyvolávajících momentech (stres, alkohol, káva...), trvají průměrně 3-4 minuty, začínají pocitem horka a pálení a šíří se od hlavy kaudálně, příčinou je porucha termoregulace v hypotalamu
 - **pocení** – často následuje návaly horka, někdy jako noční pocení
 - intenzita a frekvence obtíží postupně klesá s délkou estrogenního deficitu až vymizí úplně
 - terapie - farmakologická
 - **hormonální substituční terapie (HRT)**
 - lze užít i **fytoestrogeny** – rostlinné látky se slabou estrogenní aktivitou, ve formě potravinových doplňků, jsou považovány za málo účinné, s nedostatečně definovanými účinky, včetně účinků nežádoucích
- **psychické symptomy**
 - nespavost, změny nálad (deprese, anxiozita), snížení libida, poruchy soustředění a paměti
 - terapie: režimová opatření, psychoterapie, anxiolytika, antidepressiva; omezený vliv HRT
- **neurovegetativní**
 - palpitace, stenokardie, bolesti hlavy, žaludeční neuróza, obstrukce...

3. Střednědobé změny

- **změny genitálu** – viz výše – anatomické změny
- **změny močového měchýře a uretry**
 - estrogenové receptory má i močový měchýř a uretra → anatomické a funkční změny → polakisurie, nykturie, urgence, rozvoj inkontinence moči
 - atrofie sliznice, porucha závěsného a podpůrného aparátu, atrofie uretrálního sfinkteru
- **kůže a kožní adnexa**
 - úbytek estrogenů → atrofie kůže, atrofie cév zásobujících kůži, ztráta vody v kůži → ↓ turgoru
 - změna poměru androgeny/estrogeny → zvýšené ochlupení v obličeji, redukce pubické a axilární oblasti, prořídnutí a ztenčení vlasů, vypadávání vlasů, lámavost nehtů
- **GIT**
 - suchost v ústech, chronická gingivitida, parodontóza, krvácení z atrofie sliznic, obstrukce

4. Dlouhodobé změny

- **osteoporóza**
 - ovlivňuje morbiditu a mortalitu žen
 - **progresivní systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženou mechanickou odolností, která jedince predisponuje ke zvýšenému riziku fraktury**
 - definována jako úbytek kostní hmoty (BMD – bone mineral density) pod 2,5 standardní odchylky od hodnot zdravých osob – tzv. **T-skóre, Z-skóre** hodnota adjustovaná na daný věk
 - normální hodnota je -1 SD, pokud mezi -1 a -2,5 jedná se o **osteopenii**
 - maximum kostní hmoty je mezi 30-35. rokem věku ženy
 - deficit estrogenů po menopauze vede k nárůstu počtu osteoklastů a zvýšení jejich aktivity → výsledkem je zvýšení kostní resorpce vyvolané osteoklasty a pokles denzity kostního minerálu
 - nejrychlejší úbytek je asi 3-4 roky po menopauze
 - klinika: často žádné příznaky, můžou být bolesti kloubů, kostí, páteře, fraktury po minimálním traumatu, kompresní zlomeniny obratlů, zlomeniny krčku femuru, zlomeniny zápěstí...
 - diagnostika:
 - **denzitometrie**: pomocí dvouenergiové rentgenové **absorbciometrie (DXA)** – používá se velmi slabé rentgenové záření (2–12 mikrosevert) o dvou energiích, které je pohlceno kostní tkání. Standardně měříme kostní denzitu v oblasti lumbální páteře a krčku stehenní kosti. Naměřená denzita se pak srovná s hodnotami zdravých osob – T-skóre (viz výše), Z-skóre (viz výše).
 - **FRAX (Fracture Assessment Tool)**: zhodnocení desetiletého rizika osteoporotické zlomeniny. Používá několik rizikových faktorů: věk, pohlaví, BMI, anamnézu fraktury, kouření, konzumaci alkoholu a další. Původně byl vyvinut jako nástroj k vyhledávání rizikových pacientů, ale některé země jej používají jako doplněk či alternativu k denzitometrii (USA, GB)
 - prevence a léčba
 - primární prevence – dosažení maxima kostní hmoty podmíněného geneticky a jeho udržení
 - sekundární prevence – má zabránit akcelerovanému úbytku kostní hmoty při deficitu estrogenů po menopauze
 - dostatečný příjem **vápníku, vitamínu D**, přiměřená fyzická aktivita
 - **HRT** – ideálně zahájit včas jako formu prevence
 - léky ↓ kostní resorpci: **bisfosfonáty, kacitonin, selektivní modulátory estrogen. receptorů**
- **kardiovaskulární systém**
 - estrogen má ochranný vliv na choroby kardiovaskulárního systému
 - nedostatek estrogenu – zvýšení koncentrace TAG, celkového cholesterolu (zvýšení LDL a snížení HDL) → proaterogenní změny → ateroskleróza → ICHS/ICHDK/CMP
 - riziko onemocnění kardiovaskulárního systému je 4x ↑ po menopauze než před ní
- **metabolismu sacharidů**
 - ↑ inzulínová rezistence – rovněž riziko ICHS (podpora aterogeneze, ↑ riziko hypertenze)
- **sexualita**
 - nepříznivě působení vazomotorických potíží a urogenitální atrofie
 - snížení androgenní aktivity po ovariectomii nebo při zvýšené plazmatické hladině globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) → snížení libida
 - terapie: možná **lokální estrogení léčba, tibolon**
- **centrální nervový systém**

- receptory pro estrogeny, progesteron, androgeny jsou i v oblasti CNS → menopauza přispívá k vývoji některých neurodegenerativních onemocnění
- **Alzheimer** (2-3 častěji u žen než u mužů)
- **Parkinson**
- mechanismy:
 - snížení průtoku mozkovými cévami
 - urychlení progresu aterosklerózy
 - zhoršení reparačních dějů
 - snížení tvorby synapsí, neurotransmiterů, neurotrofních a růstových faktorů

HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

- používají se preparáty
 - **estrogenní (ET)**
 - **estrogengestagenní (EGT) kombinovaná terapie**
 - **tibolon** – účinek estrogenní, gestagenní, androgenní

Indikace

- **akutní klimakterický syndrom** – nejnižší účinná dávka, nástup za několik dní až týdnů
- **urogenitální symptomy** – nízkodávkové ET nebo vaginální estrogeny
- **předčasná menopauza** – zvýšené riziko osteoporózy a ICHS
- **osteoporóza** – HRT jako prevence i léčba, ideálně začít nejpozději do 5 let od menopauzy

Obecná doporučení:

- individuální přístup
- prospěch léčby musí převyšovat riziko substituční terapie
- co nejnižší účinná dávka
- zahájit co nejdříve
- ženy užívající léčbu více jak 5 let musí být informovány o potenciálním riziku

Absolutní kontraindikace

- karcinom prsu, endometria (estrogen-dependentní nádory)
- nemaligní změny prsu (atypická hyperplazie, duktální CIS)
- neobjasněné vaginální (děložní) krvácení – riziko ca endometria
- TEN a plicní embolie – probíhající nebo v anamnéze
- alergie na přípravky
- neléčená hypertenze
- akutní onemocnění jater
- akutní hluboká žilní trombóza

Riziko dlouhodobého užívání

- užívání >5 let – riziko karcinomu endometria (RR 2,3-9,5), lze snížit při užívání EPT

Ideální dávka:

- zabrání nežádoucím účinkům
- zajistí plnou účinnost léčby
- zajistí spokojenost pacientky s léčbou

- užívání >5 let zvýšené riziko karcinomu prsu (RR 1,35)
- užívání >10 let – riziko karcinomu ovaria (RR 1,6)
- zvýšené riziko TEN, CMP, ICHS

- zvýšené riziko kolorektálního karcinomu

Preparáty

- **Estrogeny**

- lze podávat perorálně, transdermálně, perkutánně, intramuskulárně, vaginálně nasálně
- veškeré nežádoucí účinky HRT jsou dány estrogeny
- bezpečné podání je 5 lety, ideálně u žen bez dělohy, u žen s dělohou v kombinaci s gestageny
- pokud podávané bez gestagenů u žen s dělohou nutná kontrola UZ min. á 6 měsíců (ca endometria)
- transdermální aplikace je bezpečnější zejména při TEN, onemocnění jater, DM
- **fytoestrogeny** (nelze považovat za alternativu HRT, jen doplněk)

- **Gestageny**

- vhodné v době premenopauzy (relativní hyperestrinismus, luteální insuficience)
- cyklické podávání asi 12 dní, začátek v druhé polovině cyklu
- kontinuálně při akutním klimakterickém syndromu

- **Kontinuální kombinovaná terapie**

- podávání buď 28 dní ve stejné dávce → atrofie endometria → pseudomenopauza
- nebo 28 dní s postupným poklesem dávky estrogenu a nárustem gestagenu od 2. půlky cyklu

- **Tibolon**

- syntetický steroid, má **estrogenní účinek** ve většině tkání (v kostech, urogenitální tkáni) – redukce syndromu klimakteria, **gestagenní** (endometrium), **antiestrogenní** (prso), **parciální androgenní** (zlepšení sexuálních funkcí)
- stejné kontraindikace jako HRT