

Klimakterium

Meixnerová I.

Gynekologie a porodnictví - přednášky

2020

Základní pojmy

Klimakterium (přechod, perimenopauza)

Menopauza

Premenopauza

Postmenopauza

Indukovaná menopauza

Senium

Hormonální substituční terapie

Základní pojmy

Klimakterium (přechod, perimenopauza)

- období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem senia
- fyziologicky mezi 45. – 60. rokem věku
- nástup před 40. rokem označujeme jako **předčasné ovariální selhání**

Menopauza

- poslední menstruační krvácení
- definuje se retrospektivně po 12 měsících od posledního krvácení
- průměrný věk 49 – 51 let

Základní pojmy

Premenopauza

- období s dosud zachovaným menstruačním cyklem
- do 12 měsíců před menopauzou
- snižuje se funkce ovarií
- objevují se již příznaky klimakterického syndromu
- nepravidelnosti cyklu, ubývá ovulačních cyklů
- pokles hladin progesteronu, relativní převaha estrogenů

Základní pojmy

Postmenopauza

- začíná 12 měsíců po posledním menstruačním krvácení
- minimální produkce estrogenů – hypergonadotropní hypoestrismus
- estrogeny extragenitálního původu (tuková tkáň)
- trvale zvýšená hladina FSH (nad 40 IU/l)
- poměr LH/FSH je menší než 1
- zvýšená hladina LH (3-7x), zvýšená hladina FSH (4-10x)
- vysoké hladiny 2-5 let, pak pozvolný pokles hladiny gonadotropinů
- přechází do období **senia** – ústup sekundárních pohlavních znaků, snížení produkce steroidů v nadledvinách po 60. roce věku

Anatomické změny

- příčina potíží - **deficit estrogenů**, deplece ovariálních folikulů
- vyhasínání funkce ovarií, atrofie
- endometrium - premenopauzálně hyperproliferace či glandulárně cystická hyperplasie
 - postmenopauzálně atrofie
- pochva - ztráta elasticity, zkracuje se, ztenčení sliznice, vymizení laktobacilů
- atrofie dělohy, vulvy, vaziva a svalstva pánevního dna, kůže (suchá, vrásčitá), hirsutismus, atrofie prsů, změna tělesné hmotnosti
- závěsný aparát – descensus rodidel

Klimakterický syndrom

symptomy spojené s klimakteriem

klimakterický syndrom

- vegetativní
- organický
- metabolický

Klimakterický syndrom vegetativní

vazomotorické poruchy

- návaly horka
- profúzní pocení
- palpitace

psychické změny

- změny nálady, deprese, úzkost, plačtivost, vyčerpání
- zhoršení paměti, pocit osamělosti, podrážděnost,
- ztráta libida, bolesti hlavy, nespavost, ztráta energie

Klimakterický syndrom organický

- **estrogenní deficit**
- **estrogenní receptory přítomny v pochvě, uretře, trigonu močového měchýře i ve svalstvu dna pánevního, v kůži**
- **atrofická vulvovaginitis, dyspareunie, pruritus, chronická vaginitis**
- **stresová inkontinence, urgentní inkontinence**
- **atrofická senilní uretritis, hypoestrinní cystopatie**
- **ztenčování epidermis, rychlejší stárnutí kůže, ztráta elasticity**
- **klesající hladina estradiolu způsobuje snížení SHBG – zvýšení hladiny volného testosteronu (hirsutismus)**

Klimakterický syndrom metabolický

- **osteoporóza** – úbytek kostní hmoty, porucha architektiky kostí, tendence ke zlomeninám - kompresivní zlomeniny obratlů, krčku stehenní kosti a zápěstí
- **ateroskleróza**
- estrogeny mají kardioprotektivní efekt (brání inhibicí jaterní lipázy odbourávání HDL)
- deficit estrogenů - pokles HDL, zvýšení LDL, triglyceridů a plazmatického cholesterolu
- kardiovaskulární onemocnění, ischemická choroba srdeční

Osteoporóza

- úbytek kostní hmoty, porucha mikroarchitektury kostí a zvýšená náchylnost ke zlomeninám
- v ČR 7 % obyvatel, v postmenopauze až 35% žen
- postmenopausální osteoporóza – způsobena deficitem estrogenů
- od 30 let začíná úbytek kostní hmoty 0,1 – 1% za rok
- v časně postmenopauze 1/3 žen ztráta kostní hmoty až 7% za rok - fast losers
- významný je nárazový deficit estrogenů ve fertilním věku – po ovariectomii, ztráta až 7% kostní hmoty ročně
- klinicky: němá (až zlomenina), symptomatická – bolesti kostí a kloubů

Osteoporóza – rizikové faktory

- věk, předčasná menopauza, ovariectomie, analogy GnRH
- anorexie, malabsorbce, nízká hmotnost
- imobilita, kouření, alkoholismus
- dlouhodobé užívání kortikoidů
- endokrinní onemocnění, hyperparathyreosa (PTH zvyšuje odbourávání kostí)
- metabolický syndrom, diabetes, hepatopatie, nefropatie, chronické gastrointestinální záněty
- revmatoidní artritida

Osteoporóza - diagnostika

- **anamnéza** - rizikové faktory, rodinná anamnéza, doba menopauzy, zlomeniny, léky, onemocnění
- **somatické vyšetření** - hmotnost, ztráta výšky, schopnost vstávání, chůze
- **RTG vyšetření** – bočný snímek Th a LS páteře
- **densitometrie** – měření úbytku kostní hmoty
- **kvantitativní výpočetní tomografie**
- **ultrazvukové měření density patní kosti** - orientační
- **biochemie**, hladina D vitamínu, markery kostní resorpce (karboxyterminální telopeptid CTx) a novotvorby (alkalická fosfatáza, osteokalcin)

Densitometrie

- princip absorpce rentgenového záření při průniku kostí
- oblast L1 – 4, proximálního femuru včetně krčku, případně distální předloktí
- stupeň dekalcinace se posuzuje podle odchylky od průměru zdravých mladých osob stejného pohlaví – T-skóre
- **normální nález T-skóre -1,0 a vyšší**
- **osteopenie T-skóre mezi -1,0 a -2,5**
- **osteoporóza T-skóre -2,5 a nižší**
- opakované měření v intervalech 1-2 roky na stejném přístroji
- indikována u žen vysokém riziku osteoporózy – dlouhodobá léčba kortikoidy, věk nad 65 let, tyreopatie

Densitometrie

Hopital Carrebeau - CHU de Nîmes
Service de Médecine Nucléaire du professeur P.O. Kotzki
Rue du Pr Debré
30000 Nîmes

Telephone : 04 66 68 32 44 E-Mail : Fax : 04 66 27 32 85

Patient : **Sex** : Male
Patient ID : **Ethnic** : Caucasian
BirthDate :

Rachis

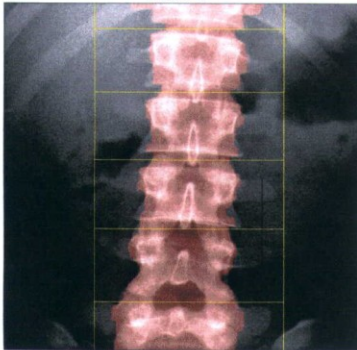


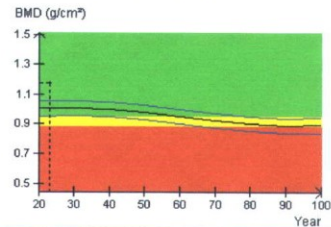
Image not for diagnostic use.

Scan Information :

Physician : INCA
Exam Date : 11-28-2001
Exam hour : 4:34:28 pm
Printing date : 01-09-2002
Print Hour : 3:49:26 pm
Height : 175 cm
Weight : 66 kg
District : Rachis

R.O.I	Densitometry Data				
	BMD (g/cm ³)	BMC (mg)	Area (cm ²)	ZScore	Tscore
L1	1.179	0.141	119.27	3.37 (16%)	3.38 (16%)
L2	1.203	0.152	126.29	3.86 (19%)	3.88 (19%)
L3	1.266	0.171	135.11	5.13 (25%)	5.14 (25%)
L4	1.072	0.167	155.31	1.23 (6%)	1.25 (6%)
Total	1.176	0.158	134.00	3.31 (16%)	3.33 (16%)

Reference curve



Hopital Carrebeau - CHU de Nîmes
Service de Médecine Nucléaire du professeur P.O. Kotzki
Rue du Pr Debré
30000 Nîmes

Telephone : 04 66 68 32 44 E-Mail : Fax : 04 66 27 32 85

Patient : **Sex** : Male
Patient ID : **Ethnic** : Caucasian
BirthDate :

Left Femur



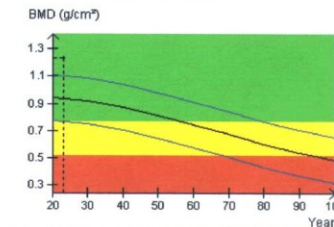
Image not for diagnostic use.

Scan Information :

Physician : INCA
Exam Date : 11-28-2001
Exam hour : 4:39:12 pm
Printing date : 01-09-2002
Print Hour : 3:49:52 pm
Height : 175 cm
Weight : 66 kg
District : Left Femur

R.O.I	Densitometry Data				
	BMD (g/cm ³)	BMC (mg)	Area (cm ²)	ZScore	Tscore
Neck	1.156	0.044	38.41	1.42 (26%)	1.27 (22%)
Ward	0.994	0.008	7.83	0.46 (8%)	0.31 (5%)
G.T	0.979	0.095	96.81	0.37 (6%)	0.22 (3%)
InterTro	1.412	0.241	170.49	2.94 (54%)	2.79 (49%)
Total	1.237	0.097	78.39	1.90 (34%)	1.75 (31%)

Reference curve



Osteoporóza - léčba

- pohybová aktivita, výživa (mléčné výrobky, ryby), nekouřit
- vápník - doporučený denní příjem vápníku postmenopauzální ženy je 1200mg (mléčné výrobky)
- vitamín D - cílová hladina vitamínu D je 50 -75 nmol/l, v dávce 800IU/den spolu s vápníkem snižuje riziko fraktury
- HRT – snižuje kostní ztráty, zvyšuje riziko ca prsu
- Tibolon – STEARs (selektivní regulátor tkáňové estrogenní aktivity), srovnatelný účinek, nezvyšuje prsní densitu a nestimuluje endometrium
- bifosfonáty – inhibice osteoklastické resorpce
- osteoanabolická léčba – derivát parathormonu Teriparatid
- Raloxifen – SERM (selektivní modulátor estrogenových receptorů), agonista estrogenních receptorů v kosti, nepůsobí na endometrium

Farmakoterapie v klimakteriu

- **nehormonální** – fytoestrogeny – sója (Estrovone), červený jetel (Fytofem), vojtěška, ploštičník (Fytofem), včelí preparáty (Sarapis)
 - selektivní inhibitory vychytávání serotoninu - antidepressiva
- **hormonální - substituční terapie** – substituce hormonů ovaria
 - HRT** - estrogeny + progestiny
 - ERT** - estrogeny
 - **Tibolon** – analog steroidů, neovlivňuje endometrium, lék volby u pacientek s anamnézou endometriózy, působí protektivně na kostní hmotu (SLivial, Ladybon)

Indikace hormonální substituční terapie (HRT)

- klimakterický syndrom - vazomotorické symptomy
- psychické potíže
- estrogen deficientní syndrom - organický (urogenitální atrofie)
- metabolický (osteoporóza)
- předpokládané efekty dlouhodobého užívání – prevence Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, prevence senilní makulární degenerace, stařecké slepoty, vypadávání zubů a karcinomu tlustého střeva
(v rozporu s dlouhodobým užíváním)

Kontraindikace HRT

- karcinom prsu, estrogen dependentní nádory
- karcinom endometria, nejasné krvácení z rodidel
- aktivní hepatopatie
- tromboembolická nemoc - plicní embolie, flebotrombosa
- arteriální tromboembolie - infarkt myokardu, angina pectoris

Vyšetření před zahájením léčby

- anamnéza
- gynekologické vyšetření, UZ
- gynekologická onkologická prevence
- mamografie
- kontrola TK, hmotnost

- při riziku osteoporózy vhodná densitometrie

Nežádoucí účinky HRT

- napětí a bolestivost prsou, retence tekutin
- nauzea a bolesti hlavy, křeče dolních končetin
- tromboembolické komplikace – estrogeny zvyšují syntézu faktorů srážlivosti v játrech
- děložní krvácení

Obecné zásady terapie

premenopauza

- substituce gestageny, intrauterinní hormonální systém (IUS)
- nízkodávková monofázická kontracepce

perimenopauza

- kombinovaná sekvenční estrogen - gestagenní terapie
- nízkodávková terapie, pokud není účinná, navýšení dávky
- zachování cyklu - dle přání pacientky, věk (do 52 let)

postmenopauza

- kombinovaná kontinuální estrogen – gestagenní terapie

Obecné zásady terapie

- u žen s dělohou kombinovaná substituce s gestageny!
 - dlouhodobá aplikace estrogenů bez progestinů zvyšuje riziko ca endometria
- u žen bez dělohy čistě estrogenní terapie
- hormonální substituční terapii vhodné vysadit 4-6 týdnů před chirurgickým zákrokem
- časný start – zahájení léčby nejpozději 5 let od menopauzy
- délka terapie 5-10 let
- individuální přístup

Hormonální substituční terapie

terapeutické režimy

- cyklický – 3 týdny aplikace, týden přestávka s krvácením ze spádu
- sekvenční – kontinuální aplikace estrogenu s přidáním progestinu v druhé polovině cyklu
- kontinuální – aplikace bez přestávky

formy aplikace

- perorální, transdermální, perkutánní, intramuskulární, intranazální, subkutánní a lokální (vaginální)

Preparáty HRT

estradiol valerát + levonorgestrel

- Klimonorm EV 2mg + LNG 0,15mg cyklicky (ukončeno dodání do ČR)

estradiol valerát + medroxyprogesteron acetát

- Divina EV 2mg + MPA 10mg cyklicky (nyní nedostupný)
- Indivina EV 1mg + MPA 2,5mg, EV 2mg/ MPA 5mg kontinuálně

estradiol valerát + cyproteron acetát

- Climen 2mg/1mg cyklicky, sekvenční

estradiol valerát + dienogest

- Velbienne EV 1mg + dienogest 2mg kontinuálně

Preparáty HRT

estradiol benzoát + testosteron

- Folivirin EB 5mg + T 50mg intramuskulárně á 4 – 6 týdnů

estradiol hemihydrát

- Estrofem 2mg, 1mg
- Estrimax 2mg
- Estrahexal náplast 2mg, 4mg
- Dermestril 25, 50 náplast 2mg, 4mg
- Oestrogel – gel
- Vagifem – vaginální tablety
- Linoladiol – vaginální krém
- Lenzetto – 1,53mg/ dávka, transdermální sprej

Preparáty HRT

estradiol hemihydrát + drospirenon

- **Angeliq E 1mg + drospirenon 2mg kontinuálně**

estradiol hemihydrát + norethisteronacetát

- **Activelle E 1mg + NETA 0,5mg kontinuálně**
- **Gynovel E 1mg + NETA 0,5mg kontinuálně**
- **Kliogest E 2mg + NETA 1mg kontinuálně**
- **Novofem E 1mg + NETA 1mg sekvenční kontinuální, krvácení ze spádu**
- **Trisequens E 2mg 22 dnů/E 1mg 6 dnů + NETA 2mg 10 dnů sekvenční kontinuální, krvácení ze spádu**

Preparáty HRT

estradiol hemihydrát + dydrogesteron

- Femoston E 1mg, E 1mg + dydrogesteron 10mg sekvenční kontinuální
- Femoston E 2mg, E 2mg + dydrogesteron 10mg sekvenční kontinuální
- Femostin conti E 1mg + dydrogesteron 5mg kontinuální
- Femoston conti mini E 0,5mg + 2,5mg dydrogesteron kontinuální

Estriol

- Ovestin – 1mg/g vaginální tablety, 1mg tbl., 0,5mg vag tbl.

Tibolon

- Livial 2,5mg
- Ladybon 2,5mg

Rizika HRT

- dlouhodobé užívání HRT (nad 10 let) zvyšuje riziko karcinomu prsu o 10 - 30%
- estrogeny nepůsobí jako onkogeny, ale mohou být promontory růstu karcinomu
- zvýšení density prsní tkáně až o 8% - snížení senzitivity mamografie
- při užívání neoponovaných estrogenů u žen s dělohou je relativní riziko vzniku karcinomu endometria 2,3 – 9,5%, riziko se zvyšuje s délkou užívání
- při dodržování pravidel terapie – přínos převažuje nad riziky
- individuální přístup

Děkuji za pozornost



Otázky

1. Menopauza

- A) začíná 12 měsíců po posledním menstruačním krvácení**
- B) definuje se 12 měsíců po posledním menstruačním krvácení**
- C) začíná 12 měsíců před posledním menstruačním krvácení**
- D) je období s nepravidelnými menstruačními cykly**

2. Pro postmenopauzu je charakteristické

- A) hypergonadotropní hypoestrismus**
- B) hypogonadotropní hyperestrismus**
- C) hypergonadotropní hyperestrismus**
- D) nadprodukce estrogenů**

Otázky

3. Pro klimakterický syndrom není charakteristické

- A) vazomotorické poruchy**
- B) estrogenní deficit**
- C) atrofická vulvovaginitida**
- D) nadprodukce estrogenů**

4. Kontraindikací HRT není

- A) ca prsu**
- B) estrogen dependentní nádory**
- C) osteoporóza**
- D) arteriální trombembolie**

Otázky

5. Zásady HRT terapie

- A) u žen s dělohou volíme čistě estrogenní terapii
- B) u žen bez dělohy volíme čistě gestagenní terapii
- C) u žen s dělohou volíme kombinovanou estrogen-gestagenní terapii
- D) všechny odpovědi jsou správné