

REPRODUKTÍV ENDOKRINOLÓGIA A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN

Jakab Attila dr.

*Debreceni Egyetem,
Általános Orvosi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet,
Debrecen*



O L O . H U

*A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.*

A Reproktív Endokrinológia a női reprodukciós endokrinológiai és anatómiai rendszer élettani és kóros működésének klinikai tudománya, amelynek jelentősége azonban a reprodukatív életszakasz előtt is nyilvánvaló és azon túl is mutat. Molekuláris biológiai és klinikai epidemiológiai ismereteink rohamos gyarapodása, új diagnosztikus és terápiás lehetőségek szaporodása vezetett a felismeréshez, amely szerint a női reprodukciós egészség megőrzése, szükség esetén helyreállítása a klasszikus szülészeti és nőgyógyászati kórképek ismeretén túlmutató elméleti és gyakorlati felkészültséget kíván. Egyrészt az egészséges nők reprodukcióval kapcsolatos mindennapi igényei, másrészt a reprodukciós működés megbomlásának gyakorisága és egyéb betegségekkel való összefüggései indokolják, hogy ezen ismereteket a szülész-nőgyógyászok mellett a társszakmák képviselőinek, valamint az alapellátásban dolgozó kollégáknak a figyelmébe is ajánljuk. A női reprodukatív életszakaszban és azután az életkori sajátosságoknak is megfelelően, a reprodukciós működés gátlásának, helyreállításának, illetve pótlásának igénye szerint alakultak ki a Reprodukciós Endokrinológia fejezetei, amelyeknek megfelelően jelen továbbképző közlemény is tagolásra kerül: Nőgyógyászati Endokrinológia, Infertilitás, Fogamzásgátlás és Menopauza.

NŐGYÓGYÁSZATI ENDOKRINOLÓGIA

A belső női nemi szervek anatómiai épségén túl, az egészséges női reprodukciós működés alapvető feltétele a petefészek ciklusos működése, a rendszeres ovulációk megléte. Ennek tartós hiányát, a krónikus anovulációt vérszavar jelzi, amely rendszertelen, többnyire kimaradó, vagy akár teljesen elmaradó vérszavarok formájában mutatkozik. Mivel a petefészek ciklusait vezérlő hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely szoros kapcsolatban áll felsőbb agyi központokkal és más endokrin szervekkel (pl. pajzsmirigy, mellékvese), valamint metabolikus eltérések is befolyásolják (pl. anorexia, elhízás, inzulinrezisztencia), a vérszavar kezelését minden esetben nőgyógyászati endokrinológiai kivizsgálásnak kell megelőznie. A reprodukciós kilátásokra

is káros lehet az a még ma is tapasztalható gyakorlat, amely során egyszerű tüneti kezelésre kerül sor, többnyire fogamzásgátló tablettával.

CENTRÁLIS AMENORRHOEA (1–4)

Krónikus anovulációhoz vezethet az idegrendszeri központokból érkező elégtelen stimuláció (ún. hypogonadotrop anovuláció), amelyet nagy igénybevételt jelentő tartós stressz, professzionális sport (pl. atléták, műkorcsolyázók), vagy fogyás (anorexia) válthat ki. A kiváltó tényező megszüntetésével az ovuláció helyreállítható, de addig a hormonpótló kezelésről gondoskodni kell a csonttrikulás megelőzése és a kardiovaszkuláris egészség megőrzése érdekében.



KORAI PETEFÉSZEK-KIMERÜLÉS (1–5)

A 40 év alatti nők kb. 1%-át érinti a korai petefészek kimerülés (premature ovarian failure, POF) amelynél épp ellenkezőleg, a petefészek nem válaszol a hypophysis FSH- és LH-termelésére (ún. hypergonadotrop anovuláció). Diagnózisa legalább egy hónap különbséggel, két alkalommal mért >40 mIU/ml FSH-szinttel állítható fel. Újabban a korai ovárium-elégtelenség (premature ovarian insufficiency, POI) elnevezés van terjedőben, amely jobban kifejezi a csökkent petefészek rezervkapacitással kezdődő folyamatot, valamint azt, hogy az ováriumfunkció és ovuláció intermittálóan visszatérhet és akár terhesség is létrejöhet. Kiváltó okként autoimmun folyamatok, kromoszóma-eltérés (*Turner-szindróma*, fragilis X-kromoszóma), petefészken végzett műtét, petefészket érintő onkológiai kezelés (kemo- és radioterápia) állhat, de az etiológiát sokszor nem sikerül tisztázni. Bár sporadikus ovuláció nem kizárható, gyakorlatilag végleges infertilitással jár. Egyéb endokrin működések (pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, mellékvese, hasnyálmirigy) időszakos ellenőrzése indokolt, mert autoimmun poliglanduláris szindróma (APS) bevezető tünete is lehet. A kezelés központjában a női hormonpótlás és a pszichés vezetés áll. A hormonpótló kezelés hatékonyságát két évente csontdensitometriával ellenőrizzük. Mivel gyermeknemzés saját petesejtből nem jön szóba, IVF-fertilizáció donor petesejttel vagy adoptáció lehet a megoldás. Petesejt-donációt követően fogant terhesség kiviselése általában zavartalan. A daganatellenes kezelések gonadotoxikus hatásaira tekintettel, fiatal daganatos lányok és nők számára fertilitás megőrző programok (petefészekszövet, petesejt, esetleg embrió fagyasztva tárolása) vannak terjedőben.

PCOS (1–8)

Az anovulációs ciklusok háttérben leggyakrabban szabályozási zavar áll, amelyet a petefészeket szabályozó tengely szereplőinek aszinkron működése okoz (ún. normogonadotrop anovuláció) és legtöbbször a policisztás ovárium szindróma (PCOS) klinikai képében jelentkezik. A PCOS a leggyakoribb női endocrinopathia, a reprodukív korú nők között

prevalenciája 10%. Enyhe esetekben, kezdeti stádiumban szabályos menstruációs ciklusok is előfordulhatnak az anovuláció ellenére, ezért a felfedezés gyakorisága alacsonyabb. Epidemiológiai jelentőségét az infertilitáson túl a késői következmények (diabetes mellitus, metabolikus szindróma) adják. Több gén részvételével családi halmozódás jellemzi, anyai érintettség esetén 35%, testvéri érintettség esetén 40% a kialakulás kockázata. Megjelenésének idejét és klinikai manifesztációjának mértékét az életmód és a testsúlyváltozása lényegesen befolyásolja. Az elhízás, az inzulinrezisztencia, a petefészek és a mellékvese fokozott androgéntermelése többnyire szerepet játszik a kialakulásban.

Diagnózisához világszerte több kritériumrendszer is használatban van, amelyek a prevalenciát módosíthatják. Európában, ahogy a hazai gyakorlatban is leginkább az európai és amerikai humán reprodukciós társaság (ESHRE és ASRM) által 2003-ban alkotott ún. Rotterdami konszenzus kritériumai használatosak (6). Eszerint a kórkép diagnosztikus jellemzői a (1) krónikus anovuláció, a (2) klinikai vagy laboratóriumi hyperandrogenizmus és a (3) policisztás ováriumok (PCO) jellemző megjelenése ultrahangon, amely három elemből legalább kettőnek teljesülni kell. A klinikailag hasonló megjelenésű kongenitális adrenális hyperplasiát (CAH), *Cushing-szindrómát* és androgéntermelő tumorokat ki kell zárni. A többnyire hüvelyi ultrahangvizsgálattal kapcsolatosan hangsúlyozzuk a PCO-val kapcsolatos feltételek figyelembe vételét és azt, hogy a PCO ultrahang diagnózisa önmagában még nem jelent PCOS-t. Gyakori hiba a fogamzásgátlás során kialakult petefészek morfológia téves interpretációja. Fogamzásgátlót szedő nőnél nem lehet PCOS-t diagnosztizálni! A beteget jellemzi a ritka vagy elmaradt havivérzés (olygo-/amenorrhoea) a következményes fogamzászavarral, emelkedett LH/FSH-arány, az androgéntúlsúly, az inzulinrezisztencia (IR), enyhe hyperprolactinaemia, a dyslipidaemia, a nem alkoholos zsírmáj, az alvási apnoe, a depresszió és a D-vitamin-hiány. Az IR meglétét és mértékét 120 perces OGTT során végzett egyidejű glükóz- és inzulinmérésekkel vizsgáljuk. Várandósság esetén emelkedett a prenatális szövődmények (gesztációs diabetes, preeclampsia, intrauterin retardáció vagy diabetes) és a szülés körüli komplikációk előfordulása. Megnő a méhtest- és emlőrák, a szív-ér betegségek és a cukorbetegség kialakulásának

kockázata. A kórkép interdiszciplináris összetettségéből és lassú progressziójából adódóan ezen betegek az életük nagyrészen átívelő endokrin- és anyagcsere-problémáikkal mind a családorvosnál, mind különböző szakorvosoknál (gyerekgyógyász, nőgyógyász, bőrgyógyász, belgyógyász, endokrinológus stb.) megjelenhetnek. Eredményes gondozásuk alapja a vezető panasz és a feltárt eltérések alapján egyénre szabottan beállított kezelés, amely amellett, hogy a kockázatokat csökkenti, tartósan a beteg komfortérzésének és életminőségének javulásához vezet.

Tüneti kezelésként, a ciklusok és a hormonális eltérések rendezése céljából első vonalban az antiandrogén tulajdonsággal is rendelkező kombinált hormonális fogamzásgátló készítmények állnak, a velük járó kockázatok (túlsúly, trombofilia, kardiovaszkuláris állapot, dohányzás stb.) felmérése után. Ellenjavallat esetén az endometrium védelméről progesztogén készítménnyel kell gondoskodni. Ha a teherbeesés a cél, ovulációindukciót végzünk, amelynek első vonalbeli gyógyszere az antiösztrogén kломifencitrát, eredménytelenség esetén jönnek szóba a sebészeti (laparoszkópos ovárium drilling) és az asszisztált reprodukciós módszerek (ovulációindukciót követő intrauterin inszemináció, in vitro fertilizáció). Engedélyezés fázisában vannak ovulációindukcióra az aromatázgátlók, amelyekkel csökkenthető a többes terhességek és az ovárium hiperstimulációs szindróma (OHSS) előfordulása. Kiegészítésként inzulinérzékenységet javító gyógyszereket (metformin, mio-inozitol), D-vitamin-hiány korrekciót alkalmazhatunk. A kezelési tervnél döntő szempont a beteg életkora és a kockázati tényezők, mindenképp előtt a túlsúly megszüntetésére kell törekedni. Dominálónan erős androgén tünetek esetén szóba jönnek anti-androgén készítmények is, amelyek mellett a fogamzásgátlás kötelező, ugyanis fiúmagzat elmaradt virilizációját okozhatják. Az anyagcsere-eltéréseket metforminnal, lipidcsökkentőkkel, D-vitamin-pótlással rendezhetjük (8).

INFERTILITÁS (3, 9)

Egészséges pár rendszeres együttléte 20-25 százalékos eséllyel eredményez terhességet egy védekezés nélküli ciklusban. Fecundabilitás a terhesség létrejöttének ciklusonkénti százalékos esélye, míg a fecunditás az élveszületést eredményező terhesség százalé-

kos esélye az egyes ciklusokra vonatkoztatva. A fecundabilitás egy sikertelen év után a 20%-ról 2-5%-ra csökken. Fiatal egészséges pár rendszeres együttléte 80-95%-os eséllyel eredményez terhességet egy év alatt, a legtöbb sikeres fogamzás már az első hat hónapban megtörténik. Amennyiben fogamzásgátlástól mentes rendszeres szexuális együttléte egy év alatt nem eredményez terhességet, a pár esetében infertilitásról beszélünk. A szubfertilitás jelzővel azokat illetjük, akik csökkent reprodukciós hatékonysággal bírnak, de nem képtelenek a spontán teherbeesésre. Jellemzően 6 hónapon belül nem, de 3 év alatt teherbe esnek kezelés nélkül is.

Az első gyermek vállalásának életkorbeli kitolódásával az infertilitás előfordulási gyakorisága az elmúlt évtizedekben jelentősen növekedett. Az infertilis párok aránya átlagosan 10-15%-ra tehető, a szubfertilitás ennél gyakoribb. Ugyan a fertilitás életkorral járó csökkenése fiziológiás, a hagyományos definíció mechanikus alkalmazása idősebb párok esetén a kivizsgálás késleltetését és a hatékony kezelés esélyeinek csökkentését eredményezheti. Még ennél is fontosabb, alapellátási feladat a fiatal nők felvilágosítása arról, hogy a petefészek életkorral csökkenő tartalékkapacitása és a petesejt genetikai állományának fokozódó sérülékenysége előrehaladott életkorban élettani akadályt jelent terhesség vállalására. Ugyanakkor az első kiviselt terhesség előtt eltöltött évek számának növekedése különböző, fertilitást csökkentő nőgyógyászati betegségek (endometriosis, miómák) kialakulására adnak lehetőséget. Fentiek miatt az életkorral az asszisztált reprodukciós eljárások hatékonysága is lényegesen csökken, 40 év felett már csak néhány %.

A női partner részéről az okok között vezető helyen az ovulációs diszfunkció (anovulációs infertilitás, ld. feljebb) és a petevezetők átjárhatóságának hiánya (tubaris infertilitás) állnak, de emelkedő arányban szerepel az endometriosis is (tuboperitonealis infertilitás). A méh különböző fejlődési rendellenességei is szerepelhetnek okként (uterinális infertilitás). A férfi partner oldalán talált eltérés a nőekkel hasonló arányban állhat az infertilitás hátterében, ezért andrológiai vizsgálat már az első körben indokolt.

Az infertilitás kivizsgálásának és kezelésének részletes leírása meghaladja a jelen kereteket ezért utalunk a megfelelő szakkönyvekre.

HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS

KOMBINÁLT HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS (3, 4, 10)

A klinikai nőgyógyászati endokrinológia hajnalát a kombinált fogamzásgátló tabletták (combined oral contraception, COC) bevezetése jelentette az 1960-as években, amelynek társadalmi hatása is vitathatatlan. A nők szempontjából biztonsággal tervezhetővé vált a gyermekvállalás üteme és elérhetővé a biztonságos szexuális élet. Ennek nem kis szerepe van a későbbi életévekre tolódott gyermekvállalásnak és a vállalt gyermekek számának csökkenésében. Leegyszerűsítve, a tabletták ösztrogén-komponense biztosítja a hatékony ovulációgátlást, a progesztogén-komponens pedig az ütemezett vérzéseket, a cikluskontrollt. A kezdetben túlbiztosított nagy dózisok alkalmazásával ismertté váltak a mellékhatások is, vezető helyen a ritkán elforduló, de súlyos vénás tromboembóliával (VTE). Ennek oka az ösztrogénkomponensként az 50 éven át kizárólagosan alkalmazott etinil-ösztadiol (EE) hepatikus enzimindukációs hatása, amelynek során a máj fehérjeszintézise fokozódik, beleértve az alvadásban járó faktorokat is. A korábban alkalmazott progesztogén komponens ugyanakkor kellemetlen androgén jellegű tüneteket okozott. A mellékhatások minimalizálása és a felhasználói elégedettség (vérzéskontroll, hatékony alkalmazás, nem kontraceptív előnyök) maximalizálása érdekében elmúlt 50 év fejlesztései három irányt céloztak:

- ▶ csökkenteni az ösztrogénkomponens dózisát és alacsony mellékhatásprofilú ösztrogén alkalmazása, megőrizve a maximális fogamzásgátló hatékonyságot. Az EE dózisa a mai 15-20 µg alá tovább már nem csökkenthető, ezért a figyelem más ösztrogénvegyületek felé fordult. Az EE, mint potens ösztrogén egyeduralmát hosszú ideig az biztosította, hogy a természeteshez közelálló ösztrogének a mellékhatásokkal együtt sem biztosítottak stabil ciklusokat. Hosszú fejlesztés után már hazánkban is évek óta elérhető a petefészkek azonos ösztadiol (E2) és ösztadiol-valerát (E2V) tartalmú tabletták, amelyek vagy a összetevők négyfázisú dinamikus alkalmazásával (E2+dienogeszt), vagy a új típusú progesztogén (nometgestrel-acetát) segítségével érnek el hatékony fogamzásgátlást és cikluskontrollt. Bár egyértelmű epidemio-

lógiai adatok még nem támasztják alá, a metabolikus és véralvadás-változásokat célzó vizsgálatok alapján mellékhatásprofiljuk jóval kedvezőbb. Klinikai vizsgálatok fázisában van egy igen potens magzati ösztrogén, az estetrol bevezetése, amely nem metabolizálódik más ösztrogénekké a májban és nem indukál enzimeket.

- ▶ Mellékhatástól mentes, de az endometriumot hatékonyan stabilizáló progesztogén komponens alkalmazása. Az úgynevezett „új típusú” progesztogének megjelenésével és a hormonmentes napok csökkentésével eltűntek a kellemetlen androgén bőr- és metabolikus mellékhatások, sőt, ismertté és elvárassá váltak a tabletták ún. non-kontraceptív előnyös hatásai: az antiandrogén és az antimineralokortikoid hatások, amelynek köszönhetően javul a bőr állapota, csökken a havivérzés mennyisége, megszűnik a premenstruális vízretenció, súlynövekedés és egyéb kellemetlen tünetek. Ezek a készítmények bő havi vérzések esetén, premenstruális szindrómában (PMS), androgén bőrtüneteknél (seborrhoea, acne) és PCOS-ban terápiás javallattal is alkalmazhatók. A jövőben várható az ún. hosszú ciklusokat biztosító készítmények megjelenése, amely emelkedő EE és stabil progesztogén adagolással biztosítja a háromhónapos ciklusokat. Sőt, az is lehetséges, hogy a felhasználó megfelelő alkalmazással maga határozza meg a vérzés idejét egy 25-120 napos intervallumon belül (flexibilis alkalmazás).
- ▶ A káros hepatikus hatások minimalizálása (ún. first pass) alternatív beviteli utakkal. A transzdermalis (tapasz) és transvaginalis (hüvelygyűrű) előnyei a jó felszívódás és az állandó hormonszintek. Mivel nem kell napi bevételről gondoskodni, csökken a felhasználói hibából adódó, tabletták mellett akár 7-8%-os éves gyakorisággal előforduló terhességek száma. A hetente cserélendő tapasz (EE/progesztogén) hatékonysága normál testsúly esetén a tablettáéval megegyezik, de elhízás esetén gondolni kell a hatóanyag csökkent hasznosulására. A forgalmazott hüvelygyűrűt (EE/etonogesztrel) havi egyszer kell a felhasználónak felhelyezni, egy hét szünet beiktatásával. Viselése nem okoz diszkomfortot és az együttléteket sem zavarja, hatékonysága kiváló. Létezik csak progeszteront tartalmazó hüvelygyűrű is szoptató nők számára, de ez hazánkban nem kapható. Transzdermalis fogamzásgátló gel alkalmazásával szintén folynak vizsgálatok.



CSAK PROGESZTOGÉN TARTALMÚ FOGAMZÁSGÁTLÁS (3, 4, 10)

Ösztrogén alkalmazása szoptatás alatt abszolút, trombofília esetén relatívan ellenjavallt. Ilyenkor a csak progesztogént tartalmazó készítmények közül lehet választani (ún. minipill). A levonorgesztrelt kibocsájtó intrauterin fogamzásgátló eszközök (LNG-IUS) megjelenések és gyorsan növekedő népszerűségének köszönhetően azonban a tabletta alkalmazása háttérbe szorult. Az LNG-IUS rendkívül hatékony és kényelmes formája a fogamzásgátlásnak, a korábról ismert intrauterin eszközöknél sokkal kedvezőbb mellékhatásprofilal. A hormonhatás a méhre lokalizálódik, a szisztémás hatás elhanyagolható. A hatás gyorsan reverzibilis, nem szült nők számára is ajánlott. Mivel használatuk során a vérzések hossza és mennyisége rendkívüli mértékben csökken, erős menstruációk esetén terápiás lehetőséget is jelentenek. Használatukkal számos, relatív ösztrogéntúlsúllyal összefüggő méhbetegség megelőzhető, a méheltávolítások száma csökkenthető.

MENOPAUA ÉS HORMONTERÁPIA

A klimaktérium (változókor) mintegy 15-20 évig tartó, tarka szomatikus és pszichés tünetekkel jellemezhető életszakasza vezeti a nőt a teljes fertilitás időszakából a csökkent fertilitáson, a menopauzán, majd az ösztrogénhiányos szöveti atrófia klinikai megnyilvánulásainak évein át az öregedés korszakába, amelyet 60 éves kortól számítunk. Az utolsó, petefészekhormonok által kiváltott havivérzés időpontját (cessatio mensium) nevezzük menopauzának. A természetes menopauza időpontja csak retrospektív módon mondható ki, amennyiben 12 hónapig nem követi újabb vérzés, európai nők körében átlagosan 51 év. 45 éves kortól számítjuk az utolsó havivérzés körüli, a menstruációs ciklus változásaival és hőhullámokkal jellemezhető időszakot, a perimenopauzát, amely a menstruáció elmaradása után egy évvel ér véget. Az ezt követő életszakaszt hagyományosan posztmenopauza névvel illetjük, de egyre inkább egyszerűen szintén a menopauza megjelölést használjuk („menopauzában van”). Kórosnak tekintjük a menopauzát, ha a 45. életév előtt következik be (menopausa praecox). Ártalmatlan ritka va-

riáns, ha a vérzések 55 éves kor után maradnak el (menopausa tarda). Mesterséges menopauzáról beszélünk, ha a működő petefészkek eltávolításra kerültek, sugárártalom vagy gyógyszeres kezelés révén szüntették be idő előtt germinatív működésüket. Kivizsgálás során vagy a terápia elbírálásakor az életkoron túl nagy jelentőségű a menopauza óta eltelt hónapok vagy évek száma, a menopauzális kor.

A klimaktériumban jelentkező egyénileg változó súlyosságú és összetételű tünetegyüttes a klimaktérium szindróma, amelyben legjellemzőbben a vérzészavar és a vazomotoros tünetek (hőhullámok) dominálnak. A tünetegyüttes oki terápiája a menopauzális hormonterápia (MHT) valamelyik formája.

A VÁLTOZÓKOR TÖRTÉNESEI (1, 3)

A negyvenedik életkor környékén az ováriális folliculus állomány és az ovulációk frekvenciája csökken, a megmaradt folliculusok mind kevesebb ösztrogént termelnek. Előbb az alacsonyabb ösztrogén és magasabb FSH-szrumszintek a jellemzők, a rövidebb follicularis fázis miatt a ciklusok hossza változik. Corpus luteum képződés és működés még lehet, terhesség is bekövetkezhet mindaddig, míg az ovuláció elmarad és az LH-szintek is megemelkednek.

Később a rendszertelen anovulációs ciklusok a jellemzők (diszfunkcionális vérzés). Mikor az ösztrogén-produkció már nem elégséges a vérzéshez szükséges endometrium-proliferáció kiváltására, bekövetkezik a menopauza. A menopauzára jellemző ösztradiolszint 10-20 pg/ml. Az FSH-szint emelkedése 10-20-szoros, az LH-é mintegy háromszoros. A gonadotropin-szintek a menopauza 1–3. évében tetőznek, onnan lassú csökkenésük figyelhető meg. A csaknem minden szervrendszerre kiterjedő morfológiai és funkcionális változások az ösztrogén csökkenő szintjére vezethetők vissza.

A mellékvese eredetű androsztendion és a tesztoszteron perifériás konverziója révén jelentős ösztrogénszintekkel is találkozhatunk változókor után, főleg testsúlytöbblet esetén. Az alacsonyabb SHBG-szint által emelkedik a biológiailag aktív szabad ösztrogén aránya. Jól ismert megfigyelés, miszerint az elhízás hajlamosít endometrium-karcinóma kifejlődésére. Túlsúlyos asszonyoknál ugyanakkor a változókor enyhébb lefolyású, és genitális atrófia kifejlődése sem jellemző.

AZ ÖSZTROGÉNHIÁNY KÖVETKEZMÉNYEI (1, 3)

A várható élettartam növekedésével a nők ma már átlagosan életük egyharmadát töltik az ösztrogén-deficiencia állapotában; a fejlett társadalmakban a női populáció több mint harmada menopauzában van. Enyhébb-súlyosabb klimaktérium szindróma a nők több mint 75%-ában jelentkezik, 25%-uknál a vazomotoros tünetek 5 éven túl is megvannak. Az urogenitális atrófia prevalenciája 25–50%-os. Az ösztrogén hiányához köthető, hosszabb távon kialakuló betegségek (osteoporosis, kardiovaszkuláris betegségek) jelentős szerepet játszanak a mortalitásban is.

Menopauzaszindróma alatt az ösztrogénhiány okozta tünetegyüttest értjük, amely az életminőséget kifejezetten ronthatja. Leghamarabb és legjellemzőbben vazomotoros tünetek jelentkeznek: hőhullámok, kivörösödés, palpitáció, éjszakai izzadás, fejfájás. A vegetatív tünetekhez pszichológiai tünetek társulnak: ingerlékenység, depresszió, memóriazavarok, a koncentrációképesség, a libidó és az orgazmus-készség csökkenése, alvászavar.

A hónapokkal, néhány évvel a menopauza után fellépő urogenitális atrófia tünetei a hüvelyszárazság, a fájdalmas házasélet (dyspareunia) és az atrófiás vaginitis miatti fájdalom és folyás. Bár igen kellemetlen és a nők többségét érintő panaszok, intim jellegüknél fogva mégis gyakran maradnak felfedezetlenül. Jelentőségüket emeli az a tény, hogy legtöbb esetben egyszerű lokális kezeléssel gyógyíthatók. A húgyúti traktus atrófiája sűrű, sürgős és fájdalmas vizeléssel járhat (dysuria), amelyet infekció nem kísér. Természetesen a sérülékeny sorvadtt hámozott fokozott hajlamot jelentenek hüvelyi és húgyúti fertőzések. A medencefenék támasztó-függesztő elemeinek gyengüléséből adódó süllyedésszerű panaszokat okozó eltérések (cystocele, rectocele, descensus et prolapsus uteri) kialakulásában is jelentős szerepet játszik az ösztrogénhiányos kötőszöveti atrófia. A hám és kötőszöveti atrófia tünetei a bőr és haj szárazsága és elvékonyodása, körmök töredezése, szájszárazság.

A tartós ösztrogénhiány súlyos betegségek kialakulásában játszik alapvető szerepet. A kardiovaszkuláris betegségek prevalenciája 50 éves pre- és perimenopauzális nők körében jóval alacsonyabb, mint középkorú férfiakéban. A kockázat menopauza után meredeken emelkedik és 70 év körül eléri a férfiakét. Ösztrogén hiányában kedvezőtlen eltolódás

figyelhető meg a lipidszintekben és a hemosztázis faktoraiban. Csökken a bal kamra funkciója és generalizált perifériás artériás vazokonstriktió jelentkezik, miáltal növekszik a vaszkuláris rezisztencia és csökken a szervperfúzió. A folyamatok a szöveti iszkémia és az érfalkárosodás kialakulásának irányába hatnak. Bizonyított, hogy a menopauza előrehaladtával a nők elvesztik védelmüket a koronária és cerebrovaszkuláris történésekkel szemben.

A csontok ásványianyag-tartalmának csökkenése, a csontitkulás minden öregedő szervezetben megfigyelhető, de a menopauzában lévő nőket különösen érinti. Elsősorban genetikai faktorok, a kalciumbevitel és a fizikai aktivitás határozzák meg a csonttömeget, de a csont anyagcseréjében az ösztrogén központi szerepet játszik, hiányának a leggyakoribb oka az osteoporosis. Míg a menopauzális osteoporosisra elsősorban a trabecularis csontok ritkulása a jellemző, szenilis csontitkulás esetén a kompakt csontok vesztesége kerül előtérbe. A csonttömeg vesztesége már a klimaktérium kezdetén elkezdődik, és egyéb kedvezőtlen tényezők esetén hamar komoly mértéket ölthet. A kialakuló csontitkulás jellemző tünetei a csont- és hátfájdalmak. Az osteoporosisos beteg kitűnik csökkent testmagasságával és korlátozott mozgáskészségével. Előrehaladott esetben a csigolyák, a femurfej, a humerus, a distalis kar és a csigolyák törései következnek be. A törési kockázat egyéni felmérésére egyszerű és hatékony módszer a FRAX® modell.

A menopauza tünetegyüttese igen változatos összetételben jelentkezhet, korai időszakban a nők többsége orvoshoz fordul panaszaiával, gyakoribbá válnak a családorvosi vizitek is. Típusos esetben, 45 éves kor után a vérzékimaradáshoz társuló vazomotoros tünetek esetén klinikai vizsgálatokra általában nincs szükség, de a terhességet ki kell zárni. Pozitív irányú vérzészavar esetén az organikus okot keresni kell. Az ösztrogénhiány közép- és hosszútávon kialakuló következményes kórképeinek diagnózisához a megfelelő fizikális, műszeres és laborvizsgálatok szükségesek. Ezek teljes körét, valamint a kezelés tervezését és a betegek gondozását a Menopauza Ambulanciák országos hálózata végzi.

A vazomotor tünetek jellemző dominanciája miatt gyakran előfordul, hogy tüneti gyógyszeres kezelésre (vényomáscsökkentők, szívritmus szabályozók, nyugtatók) kerül sor oki terápia helyett. Többször a hormonoktól való



indokolatlan félelem és a hormonkezeléssel kapcsolatos tájékozatlanság akadályozza a hatékony kezelést, amely egyben a hosszabb távú következmények megelőzését is jelenthetné.

A MENOPAUZÁLIS HORMONTERÁPIA (11–19)

A klimakteriális tünetegyüttes oki terápiája a menopauzális hormonterápia (MHT), amely alatt vagy a kizárólag ösztrogént tartalmazó készítményeket (méheltávolításon átesett páciens részére), vagy a progesztogénnel kiegészített ösztrogén készítményeket értjük.

Az ösztrogénhiány tüneteinek enyhítésére természetes ösztrogének használatosak, amelyek elnevezésüket a természetes formával való közös kémiai szerkezet és hatásspektrum miatt kapták. A konjugált equin ösztrogének vemhes kancák vizeletéből kivont ösztrogén és ösztrogén-szulfát keveréket tartalmazó vegyületek, elsősorban az USA-ban terjedtek el. Mindig a legkisebb hatásos ösztrogén dózist alkalmazzuk (ún. „kis dózisú MHT“), a kis dózisok is hatékony osteoporosis protekciót képeznek, de kisebb rizikót jelentenek az emlőre. A kezelés tartama az előnyök és a kockázatok folyamatos újraértékelésével, illetve a beteggel meghozott közös döntés alapján határozható meg.

Progesztogénekre kizárólag a méhnyálkahártya-hiperplázia és rák elleni védelme céljából van szükség. A progesztogéneket – főleg fiatalabb nők esetén – adhatjuk szekvenciálisan, azaz 10-14 napon keresztül havonta, ezután akár csak a fogamzásgátló tablettáknál, megvonásos vérzés jelentkezik. Megfelelően beállított ösztrogén-gesztogén kombináció esetén a méhestrák kockázata csökken. Kiválthatunk 3 hónapos ciklusokat is. A folyamatos kombinált MHT teljes vérzésmentességet biztosít, mivel a már nyugalmi állapotban lévő endometrium továbbra is atrófiás marad. A tüszőhormon a progesztogéneken kívül szelektív ösztrogén-receptor-modulátorokkal (SERM-ekkel), leginkább bazedoxifénnel is kombinálható. Az MHT bevitelére tabletták, hüvelyi krémek és tabletták, hüvelyi gyűrűk, tapaszok, injekciók, implantátumok, valamint méhen belüli levonorgesztrelt elválasztó rendszerek (LNG-IUS) állnak rendelkezésre. Az MHT teljes értékű alternatívája („szövetspecifikus MHT”) a tibolon. Az MHT növényi eredetű alternatívái a fitoösztrogének és a fito-SERM-ek.

A vazomotor és a pszichés tünetek gyorsan és hatékonyan befolyásolhatók MHT-val, amely-

nek típusát egyénileg kell elbírálni figyelembe véve az életkort, a menopauzális kort, az anamnézist, a domináns panaszt és a beteg kérését. Enyhébb tünetekre az E-vitamin (800 IU/die) és az isoflavonok (40-80 mg/die) bevitel is hatékony lehet, igazolt a rendszeres mozgás jótékony hatása is. A vazóaktív szerek (clonidin, vinpocetin) hőhullámokra kifejtett hatása kérdéses (placebo effektus?). Az urogenitális atrófia kezelésére előnyben részesítjük a lokális ösztrogénkezelést, amelynek mellékhatásaitól nem kell tartani. Az osteoporosis megelőzésében, kialakulásának késleltetésében igazoltan hatékony a néhány éven át alkalmazott HRT.

A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében az obszervációs tanulmányok által a HRT-nek tulajdonított protektív szerepét egyes randomizált klinikai tanulmányok (Women Health Initiative, WHI) (12) megkérdőjelezték, ugyanakkor felhívták a figyelmet a gesztogének időskori alkalmazásának potenciális veszélyeire (stroke, tromboembóliás szövődmények). A 2000-es évek elején mindez a hormonpótló kezelés visszaszorulásához vezetett. Az eredmények utólagos kritikus, korcsoportonkénti elemzése és további vizsgálatok alapján a kardiovaszkuláris védelem mégis egyértelműen igazolható, ha az MHT-t fiatalabb menopauzális korban alkalmazzuk (14). Különösen igaz ez az ösztrogén monoterápiára, méheltávolításon átesett nők esetében. A korai menopauzában bevezetett tartós, akár 10 éven át folytatott MHT a várható élettartam növekedését is eredményezheti (15).

Vitatott adatok szerint a tartós, 5 éven túli posztmenopauzális kombinált ösztrogén-progesztogén kezelés kismértékben emeli emlőrák kockázatát (5 év alatt 15%-os alapkockázatról 19%-ra), ezért kezelés előtt, majd évenként mammográfia indokolt. Ezzel szemben, az ösztrogén monoterápia kapcsán emlőrákkockázat-emelkedéssel nem kell számolni, de a mammográfiás követés itt is indokolt. Alternatív megoldás lehet a tibolon, amelynek antiporotikus hatása igazolt és tartós alkalmazása sem jelent fokozott emlődaganat-rizikót.

Az MHT ellenjavallatainak köre csekély. Abszolút kontraindikációt csak a fennálló emlőkarcinóma, az aktív mélyvénás trombózis, az aktív májbetegség és a nem diagnosztizált rendellenes vérzés jelentenek. Kezelt, krónikus májbetegség relatív ellenjavallatot képez, ilyenkor a várható haszon és a kockázat mér-



legelése szükséges. A korábban lezajlott mélyvénás trombózis körülményeit kell mérlegelni, szükség esetén trombofília irányába vizsgálatokat kezdeményezni, csak ezután kezdhető transzdermalis MHT. Bár egyértelműen

kedvezőtlen adatok nincsenek, előzményi emlőrák után az MHT igen komoly megfontolás tárgyát képezi. Döntés a receptorstátusz ismeretében hozható, erős indikáció esetén a tibolon jön szóba elsőként.

IRODALOM

1. Borsos A, Jakab A. Reproktív Endokrinológia. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K. editors. *Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve*. Budapest: Medicina Kiadó; 2011. p. 379–403.
2. Jakab A. Nőgyógyászati Endokrinológia. In: Pál A, editor. *A szüléset és nőgyógyászat egyetemi tankönyve, II. javított kiadás*. Budapest: Medicina Kiadó; 2014. p. 295–306.
3. Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Eighth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
4. Szilágyi A, Jakab A, Molvarecz A. A nőgyógyászati endokrinológia legújabb eredményei, fejlődési irányai. *Magyar Nőorvosok Lapja* 2016; 79: 21–29.
5. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davis M, Anderson R et al. *ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency*. *Hum Reprod* 2016; 31: 926–937.
6. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus Workshop Group. *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
7. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *NEJM* 2016; 375: 54–64.
8. Deli T. A policisztás ovárium szindróma gyógyszeres kezelése. *Nőgyógyászati Onkológia* 2016; 20: 17–29.
9. Kaáli SG, editor. *A meddőség korszerű diagnosztikája és kezelése*. Budapest: Medicina Kiadó; 2006.
10. John Guillebaud. *Fogamzásgátlás – megválaszoljuk kérdéseit*. 5th ed. Edinburg: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. (A magyar változat az Oriold and Társai Kiadó és Szolgáltató gondozásában készült, fordította dr. László Dániel, 2009.)
11. Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19(2): 109–150.