

## Sekundarna nagla prijevremena menopauza nakon uporabe ergometrina – moguća nuspojava?

*Secondary rapidly premature menopause after ergometrin abuse – possible side effects?*

Dubravko Habek, Ana Bucko, Jasna Čerkez Habek, Zlatko Hrgović\*

---

### Sažetak

U radu je prikazan slučaj nagle prijevremene menopauze u 19-godišnje adolescentice nakon jednokratne višednevne uporabe ergometrina koji je uzimala zbog opetovanih hipermenoragija. Do tada je polihipermenoreje od rane menarče s 10,5 godina liječila kombiniranim estrogensko-gestagenskim pripravcima. Drugih čimbenika nastanka nagle sekundarne hipergonadotropne amenoreje iz osobne i obiteljske anamneze, te laboratorijskom i kliničkom obradom nije se moglo pronaći. Osim akcidentalne uporabe ergometrina, raspravlja se o naglom nastanku sekundarne amenoreje i evidentne ovarijske insuficijencije nakon moguće jake ishemične vazokonstrikcije i nuspojava uporabe ergotalkaloida.

**Ključne riječi:** rana menopauza, hipergonadotropna amenoreja, ergometrin, moguće nuspojave

---

### Summary

The paper presents the case of a sudden early menopause in a 19-year-old adolescent after single use of ergometrine that she had been taking because of repeated hypermenorrhagia. She had been treated for polyhypermenorrhoeas of early menarche since the age of 10.5 with combined estrogen-progestin preparations. Other factors for sudden secondary hypergonadotropic amenorrhoea from personal and family history and laboratory and clinical treatment could not be found. Apart from the accidental use of ergometrine, sudden emergence of secondary amenorrhoea is being discussed and evident ovarian failure following possible strong vasoconstriction and side effects of ergotalkaloid use.

**Key words:** early menopause, hypergonadotropic amenorrhoea, ergometrin, side effects

*Med Jad 2015;45(3-4):131-134*

### Uvod

Prijevremena menopauza ozbiljan je klinički i javnozdravstveni problem, obilježen hipergonadotropinijom i deficijencijom ženskih spolnih hormona i amenorejom u žena prije 40. godine života s pojavnošću od oko 1% u toj skupini. Najčešće je uzrokovana sekundarnom ili primarnom prijevremenom ovarijskom insuficijencijom nastale jatrogeno ili pak, rijetko, spontano (primjerice zbog salpingo-forektomije ili teških upala). Javlja se i kod kromosomskih aberacija X kromosoma što pak izaziva primarnu ovarijsku insuficijenciju. Mogući toksični medikamentozni uzroci nastanka ovoga stanja gotovo se i ne spominju.<sup>1-3</sup>

Ergotalkaloidi (ergonovin, ergometrin, metilergometrin) se već desetljećima u opstetriciji koriste za liječenje opstetričkoga krvarenja. Poznato je da

ergometrin nema učinka na negravidnu maternicu, pa se stoga ne koristi i ne preporučuje. Češće ili rjeđe

---

\* Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta i Kliničke bolnice "Sveti Duh", (prof. dr. sc. Dubravko Habek, dr. med., Ana Bucko, dr. med.); Klinika za interne bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničke bolnice "Sveti Duh" (prof. dr. sc. Jasna Čerkez Habek, prim., dr. med.); Universitätsfrauenklinik Offenbach, Universität Jochan Goethe Frankfurt/Main, (prof. dr. sc. Zlatko Hrgović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Prof. dr. sc. Dubravko Habek, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta i Kliničke bolnice "Sveti Duh", Sveti Duh 64, 10000 Zagreb. E-mail: dubravko.habek@os.t-com.hr

Primljeno / Received 2015-05-17; Ispravljeno / Revised 2015-07-23; Prihvaćeno / Accepted 2015-09-09

opisane nuspojave ergometrina jesu mučnina, omaglica, tinitus, povraćanje, proljev i abdominalna bol, glavobolja, bol u prsištu, hipertenzija, šok i aritmija, te svrbež kože. Sveza sekundarne ovarijske insuficijencije s uporabom jakog vazokonstriktora i nastanka rane menopauze u literaturi nije opisana, mada su opisani koronarni i periferni vazospazmi, te tromboflebitisi, koji bi mogli biti nuspojavom liječenja ovim lijekom.<sup>4,5</sup>

Prikazujemo slučaj u kojem se razvila nagla sekundarna hipergonadotropna amenoreja s razvojem slike prijevremene menopauze u 19-godišnje adolescentice nakon uporabe ergometrina kao izoliranoga mogućeg čimbenika.

### Prikaz slučaja

Bolesnica je menarhe dobila s 10,5 godina, menstruirala četiri godine, uz neredoviti ciklus tipa polihipermenoreja, do jakih hipermenoragija i sekundarne anemije zbog koje je uzimala estradiolsko-gestagensku regulaciju. Obiteljska anamneza bila je uredna. Ginekološki, klinički i ultrazvučni nalazi bili su također uredni, a pubertetski razvoj odgovarao je razvoju po Tunneru. Anamnestički, s 19 godina, zbog jake hipermenoragije uzimala je ordinirano po primarnome ginekologu didrogesteron tablete i u jednom navratu uterotonik ergometrinmaleat četiri dana (Ergometrin® dražeje, LEK, Ljubljana, 3 x 0,2 mg) uz antianemik. Tijekom uzimanja ergometrina imala je glavobolje, mučnine i bolove u trbuhu, uz opće loše osjećanje, a po uzimanju ergometrina više joj se nikada nije pojavila mjesečnica. Postavljena je dijagnoza sekundarne amenoreje nepoznate etiologije s postepenim višemjesečnim razvojem kliničkih znakova prijevremene

menopauze, uz porast tjelesne težine do 30 kilograma. Laboratorijski je obrađivana, a menstrualni ciklus ciklički reguliran tabletama estradiola i didrogesterona, međutim kontrolni laboratorijski nalazi ukazivali su na stalnu hipergonadotropnu amenoreju, uz uredne hormone adrenalne žlijezde (Tablica 1). U jednom navratu, s 24 godine nakon nekoliko izazvanih redovitih krvarenja, uz navedenu hormonsku indukciju, zbog želje za trudnoćom pokušalo se sa stimulacijom ovulacije klomifen citratom (spermioqram supruga bio je uredan), no bezuspješno. Također, zbog izraženoga klimakteričnog sindroma, uzimala je sekvencijsko hormonsko nadomjesno liječenje, uz koje je imala nuspojave (glavobolja, hipertenzija), pa je prekinula uzimanje i nastavila povremeno s neredovitim izazivanjem krvarenja didrogesteronom, trpeći pritom izražene znakove rane menopauze. Kariogram je bio uredan, a nije bilo nikakve ozljede unutrašnjih spolnih organa (operacije, upale i sl.), što bi moglo biti najčešćim uzrokom hipergonadotropne amenoreje. U dobi od 34 godine ultrazvučno se nađe maternica hipoplastične morfometrije, tanka endometrija, a jajnici bez folikulogeneze, uz povremeno prikazan protok u stromi jajnika visokoga perifernoga otpora, uz izražene vazomotorne smetnje, razdražljivost i anksioznost. Učinjena je sonomamografija, uz procjenu BI RADS 1, tj. uredan nalaz, papa test i ginekološki nalaz uredni, hormonski i ultrazvučni nalazi štitnjače uredni, dok je denzitometrijski nalaz ukazivao na blažu osteopeniju. MR hipofize pokazuje uredan morfometrijski nalaz, kao i nalaz oftalmologa. Iz hormonskoga profila spolnih hormona nađe se prolongirana hipergonadotropinemija (FSH, LH) uz hipoestronemiju i hipoprogesteronemiju.

Tablica 1. Laboratorijski nalazi

Table 1 Laboratory findings

	2001.	2003.	2006.	2010.	2014.*
FSH (folikulotimulirajući hormon) / IU/L	51,71	45,13	68,70	95,40	89,00
LH (luteinizirajući hormon) / IU/L	92,39	38,36	22,90	42,80	31,20
Progesteron / nmol/L	1,03	0,89	1,60		0,70
Estradiol / pmol/L	45,60	28,60	73,00		42,00
DHEAS (dehidroepiandrosteron) / umol/L			5,91		5,40
Testosteron / nmol/L		0,00	5,00		1,19
SHBG (sex-hormon binding globulin) / nmol/L			19,90		37,50
AMH (Anti Müllerian hormon) / pmol/L				< 0,6	
Prolaktin / mIU/L	207,52	102,27	116,00		

\* Prije hormonske terapije / *Prior to hormone therapy*

Zbog navedenih tegoba ordinira se hormonsko nadomjesno liječenje hormonskim preparatom estradiola i didrogesterona (Femoston conti® 1/5), uz kojega nakon šest mjeseci ima prikazani zadebljani izoehogeni endometriji, uz povremena oskudna krvarenja, a u jednom jajniku vidljiva je folikulo-geneza, bez vazomotornih i psihosomatskih smetnji.

### Rasprava

Poznati su dugoročni nepovoljni učinci rane menopauze i hipoestrogenemije/hipoprogesteronemije na zdravlje žene, poput neplodnosti, osteopenije/osteoporoze, kardiovaskularnoga pobola, prerane demencije (Alzheimerova bolest), seksualnih i psihičkih problema, što sve utječe na rani mortalitet u mladih žena.<sup>1</sup> Hormonsko nadomjesno liječenje neupitno poboljšava kvalitetu života i smanjuje rani mortalitet zbog spomenutih mogućih komplikacija.<sup>1-3,6</sup> Kao moguće uzroke sekundarne ovarijske insuficijencije kao uzroka rane menopauze, danas se navode oštećenja zametnoga epitela jajnika prije 35. godine života zbog kemoterapije ili iradijacije, ooforektomije, hormonski aktivnih ovarijskih tumora ili ekstraparadikalnih tumora koji produciraju gonadotropine, te autoimunih bolesti, poput Hashimotova tireoiditisa.<sup>6,7</sup> Primarnu ili sekundarnu ovarijsku insuficijenciju može izazvati i rijedak autoimuni oophoritis, gdje su pronađena antitijela u ovarijskome tkivu, tj. antitijela na gonadotropine, one ne raegiraju na liječenje gonadotropinima.<sup>8</sup>

Moguće djelovanje nekih lijekova na izravni nastanak ovarijske insuficijencije ne opisuje se u dostupnoj literaturi. Ergotalkaloidi, poput ergonovina i ergometrina jaki su vazokonstriktori temeljem stimulacije alfa-adrenergičkih i serotoninskih receptora (kao parcijalni agonist i antagonist) i inhibicije endotelijskog relaksirajućeg čimbenika, mogu izazvati vazokonstrukciju koronarnih arterija, hipertenziju i rijetko opisivanu tranzijentnu ishemičnu ataku, odnosno vazospastičnu ishemiju.<sup>5,9-11</sup> Nakon peroralne i parenteralne primjene vrlo brzo se apsorbiraju, metaboliziraju se kroz jetru s fekalnom ekskrecijom. Kontraindikacije za njihovu uporabu jesu osjetljivost na ergot-preparate, hipertenzija, sepsa, toksemija, okluzijske vaskularne bolesti (obliteracijska angiopatija), jetrene, bubrežne i srčane bolesti (ishemijska bolest srca). Moguće su interakcije u smislu pojačanja vazokonstriktorskoga učinka sa simpatomimetičnim aminima, lokalnim anestheticima, te u pušačica, a opisana su intrakranijska krvarenja u opstetričkim bolesnicima.<sup>12-14</sup> Također, zbog ishemije i hipoperfuzije rijetko može nastati Sheehanov sindrom kao totalna ili parcijalna hipofizarna ishemija,

odnosno infarkcija, što može rezultirati agalaktijom, te kliničkim simptomima panhipopituitarizma, odnosno najčešćom sekundarnom hipogonadotropnom amenorejom, vrlo rijetko parcijalnim hormonskim deficitom/suficitom, što se u ovom slučaju najvjerojatnije nije zbililo, no nije isključivo, jer se ovaj sindrom isključivo veže uz opstetrička zbivanja.<sup>15</sup>

Djevojčice koje kasnije boluju od juvenilnih hipermenoragija i polimenoreja, značajno ranije dobiju menarhe pa su to zapravo, prema nekim autorima, *menarchorrhagiae*.<sup>7</sup> U obitelji bolesnice nije bilo slučajeva poremećaja mjesečnice i menstrualnoga ciklusa, pa je, s obzirom na uredni kariogram, moguća ovarijska disgeneza isključena, kao i policistični ovarijski sindrom, jer nije bilo kliničkih i laboratorijskih pokazatelja za ovaj sindrom u kojem može doći do sindroma ovarijske insuficijencije. Također, bolesnica nije imala nikakvih prethodnih operacijskih zahvata u zdjelici, iradijaciju ili kemoterapiju, autoimune bolesti štitnjače (uredni nalazi), ovarijske tumore ili pak hormonski aktivne tumore s produkcijom gonadotropina, a kombinirano hormonsko liječenje je rabila godinama.

Kako je spomenuto, u literaturi nije pronađen slučaj opisan na ovaj način, kao moguća komplikacija uporabe jakoga vazokonstriktora s nuspojavama tijekom (neopravdano propisanoga) uzimanja ergometrina i nastanka sekundarne rapidne hipergonadotropne amenoreje s izraženima znacima preuranjenoga klimakterija. Prema tijeku bolesti i liječenja preostaje razmišljati o mogućoj sekundarnoj kompletnoj ili parcijalnoj ishemiji jajnika i / ili hipofize zbog abuzusa ergotalkaloida kao jakoga perifernoga vazokonstriktora ili pak zbog nastanka inakurentnoga zdjeličnoga tromboflebitisa i sekundarne hipoperfuzije s vazospastičnom ishemijom, ili ovakvo rijetko, ali upadljivo kronično kliničko stanje pak proglasiti idiopatskim nastankom.

### Literatura

1. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18:483-91
2. Shah D, Nagarajan N. Premature menopause - Meeting the needs. *Post Reprod Health*. 2014;16:20:62-68.
3. Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3:90-5. doi: 10.4103/2141-9248.109458.
4. Drug finder. Prescriber information. Ergonovine maleate. Springhouse Corporation 2002;112.
5. Schwartz JS, Kaufmann L. Performance of ergonovine provocative testing for coronary artery spasm. *Ann Int Med*. 1984;100:151-2.

6. Bühling KJ, Friedmann W. Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe. München-Jena, Urban & Fischer Verlag 2009;33.
7. Dramušić V. Dječja i adolescentna ginekologija. U: Kurjak A. i sur. Ginekologija i perinatologija I. Varaždinske Toplice, Golden Time, 1995;563.
8. Conlam CB. Autoimmune ovarian failure. Semin Reprod Endocrinol. 1983;1:161-166.
9. Winniford MD, Johnson SM, Mauritson DR, Hillis LD. Ergonovine provocation to assess efficacy of long-term therapy with calcium antagonists in Prinzmetal's variant angina. Am J Cardiol. 1983;51: 684-8.
10. Kimball BP, LiPrete V, Aldridge HE. Quantitative arteriographic responses to ergonovine provocation in subjects with atypical chest pain. Am J Cardiol. 1989; 64:778-82.
11. Taylor GJ, Cohen B. Ergonovine-induced coronary artery spasm and myocardial infarction after normal delivery. Obstet Gynecol. 1985;66:821-2.
12. Hansten PD. Drug interactions: clinical significance of drug-drug interactions. 5th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985;47:402.
13. Dukes MNG, editor. Meyler's side effects of drugs. 10<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier Science Publishers B.V., 1984.
14. Ruch A, Duhring JL. Postpartum myocardial infarction in a patient receiving bromocriptine. Obstet Gynecol. 1989;74:448-51.
15. Furnica RM, Gadsisieux P, Fernandez C, Dechambre S, Maiter D, Oriot P. Early diagnosis of Sheehan's syndrome. Anaesth Crit Care Pain Med. 2015;34: 61-3.