

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:



AMGEN[®]



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 81

Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

KLIMAKTERICKÁ MEDICÍNA

3. přepracované vydání

maxdorf jessenius

AUTOR

■ **Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.**, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

RECENZENT 3. VYDÁNÍ

■ **MUDr. Vanda Hořejší**, MATICE-GYN s.r.o., České Budějovice

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Tomáš Fait, KLIMAKTERICKÁ MEDICÍNA, 3. přepracované vydání

© Tomáš Fait, 2006, 2013, 2018

© Maxdorf, 2006, 2013, 2018

Illustrations © Maxdorf, 2006, 2013, 2018

Cover layout © Maxdorf, 2006, 2013, 2018

Cover illustration © Kateřina Faitová: Ředkvičky

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 81

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: **Mgr. Zuzana Samohylová, Ing. Veronika Pátková**

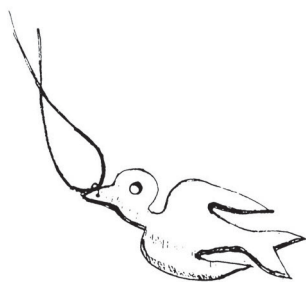
Sazba: **Blanka Filounková**

Ilustrace: **Mgr. Veronika Mrázová**

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-594-1



OBSAH

1	Úvod	9
2	Repetitorium	12
2.1	Slovníček pojmů	12
2.2	Fyziologie klimakteria	14
2.3	Anatomické změny	16
2.4	Klinické příznaky	17
2.5	Předčasné ovariální selhání	21
3	Diagnostika	25
3.1	Možnosti objektivizace akutního klimakterického syndromu	25
3.2	Povinná vyšetření	35
3.3	Denzitometrie a FRAX	37
3.4	Biochemická vyšetření	38
3.5	Ultrazvukové vyšetření	39
3.6	Klasifikace stadií klimakteria	40
4	Farmakoterapie	44
4.1	Léčebné postupy v klimakteriu	44
4.2	Rizika hormonální substituční terapie	52
4.3	Hormonální substituční terapie a akutní klimakterický syndrom	68
4.4	Hormonální substituční terapie a osteoporóza	70
4.5	Hormonální substituční terapie a kardiovaskulární systém	82
4.6	Hormonální substituční terapie a kolorektální karcinom	97
4.7	Hormonální substituční terapie a oko	102
4.8	Hormonální substituční terapie a urogenitální trakt	107
4.9	Hormonální substituční terapie a mozek	114
4.10	Hormonální substituční terapie a klouby	118
4.11	Hormonální substituční terapie a endometrióza	122
4.12	Hormonální substituční terapie a asthma bronchiale	126
5	Tibolon	129
5.1	Tibolon a klimakterický syndrom	130
5.2	Tibolon a prs	132

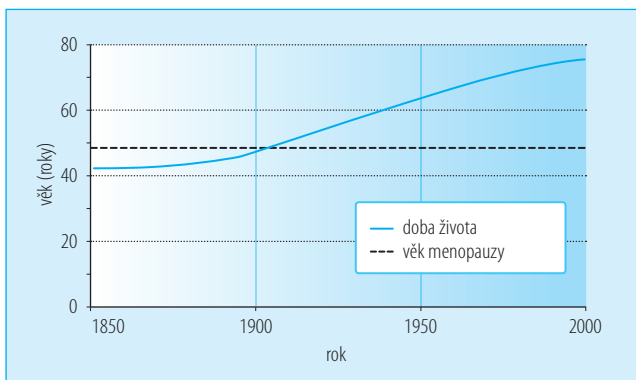
5.3	Velké randomizované studie	135
5.4	Kardiovaskulární systém	138
6	Fytoestrogeny	141
7	Zdravý životní styl	150
7.1	Dieta	150
7.2	Pitný režim	152
7.3	Pohybová aktivita	154
8	Novinky a trendy v terapii estrogenního deficitu	155
8.1	Nízká dávka	155
8.2	Bazedoxifen	160
8.3	Estetrol	163
8.4	Ospemifen	165
8.5	Transdermální sprej	168
8.6	Menopauzální genitourinární syndrom	172
9	Chyby, omyly a každodenní otázky klimakterické medicíny ..	177
9.1	Timing a časové omezení doby podávání hormonální substituční terapie	177
9.2	Zvyšování tělesné hmotnosti	181
9.3	Diabetes mellitus a hormonální substituční terapie	182
9.4	Hypertenze a hormonální substituční terapie	183
9.5	Alternativní medicína a klimakterium	184
9.6	Antidepresiva v léčbě akutního klimakterického syndromu.	186
9.7	Vysazení hormonální substituční terapie	189
9.8	Chronické žilní onemocnění	191
9.9	Anemie v klimakteriu a seniu	196
9.10	Poznámky	198
10	Závěr	199
	Literatura	200
	Přehled použitých zkratk	214
	Abstract / Summary	220
	Medailonek autora	221
	Rejstřík	223

1 ÚVOD

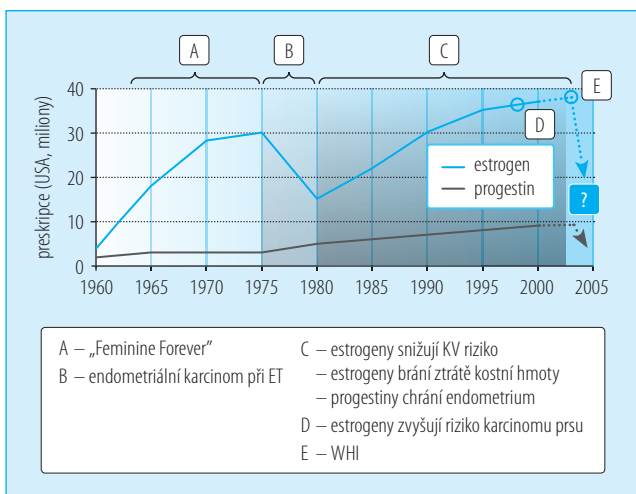
Objektem péče klimakterické medicíny je žena v období nedostatku estrogenů, ať již jde o ženu stárnoucí, u níž došlo k fyziologickému vyhasnutí funkce vaječníků, či o ženu mladou, u níž byla funkce vaječníků ukončena předčasně. A protože jde o funkci vaječníků, tedy o oblast gynekologické endokrinologie, je u nás tradičně tento obor medicíny zejména v rukou gynekologů. Účinky estrogenů však široce překračují gynekologickou oblast a problematika stárnutí ženy i celé populace prostupuje všemi obory medicíny. Proto se ve světě o komplexní péči o ženu v estrogenním deficitu zajímají praktičtí či rodinní lékaři.

Když jsem v roce 2006 psal první vydání této knihy, existovalo prakticky rovnítko mezi klimakterickou medicínou a hormonální substituční terapií. Ta je dodnes lékem volby pro akutní klimakterický syndrom, účinnou prevencí osteoporózy a zejména ve své vaginální formě nejlepší možností prevence a léčby urogenitální atrofie. Na druhé straně se klimakterická medicína snaží dívat na ženu poněkud komplexněji, klade důraz na prevenci s věkem spojených patologických procesů, zdůrazňuje zásady zdravého životního stylu a hormonální substituční terapii považuje za součást celkové péče.

Nicméně historie a vývoj klimakterické medicíny jsou těsně spjaty s historií a vývojem hormonální substituční terapie. V průběhu dvacátého století se život ženy prodloužil průměrně o třicet let. Věk vyhasnutí funkce vaječníků se však podstatně nezměnil. Prodlužuje se tak výrazně doba, kterou žena prožije v estrogenním deficitu (obr. 1.1). Ten s sebou přináší množství nežádoucích funkčních a následně i organických změn. Je mnohdy obtížné odlišit změny způsobené pouze estrogenním deficitem od změn, na kterých se podílí proces obecného stárnutí organismu. Péče o ženy v klimakteriu by měla zvýšit počet kvalitních let jejich života (quality-adjusted life year, QALY), a to v první řadě léčbou akutních



Obr. 1.1 Věk ženy



Obr. 1.2 Historie HRT

obtíží a v druhé řadě – v ideálním případě současně – prevencí dlouhodobých degenerativních metabolických změn.

Zdálo by se, že prosté nahrazení chybějících estrogenů vše vyřeší. Teorii možnosti zabránění stárnutí ženy pomocí ovariálního extraktu poprvé vyslovil v roce 1889 Charles Edouard Brown-Séquard. V roce 1923 Edgar Allen a Edward Doisy izolovali estrogény z prasečích ovarií. V roce 1939 získal Gordon A. Grant estrogény z moči březích klisen a v roce 1941 byl na trh v Kanadě uveden přípravek z těchto estrogenů Premarin. Výsledky observačních studií ukázaly pozitivní vliv snad na všechny funkční i organické systémy. Hormonální substituce byla nekriticky obdivována jako všelék. Zatímco zjištění vyššího rizika karcinomu endometria při dlouhodobé neoponované estrogení terapii publikované v roce 1975 bylo vyřešeno přidáním progestinů, selhání rozsáhlých prospektivních studií pro primární a sekundární prevenci ischemické choroby srdeční na přelomu století vedlo k mediální kampani proti hormonální substituci (obr. 1.2). Reanalýzy těchto studií ve věkových kohortách i nově dokončené studie časného podávání hormonální substituce ukázaly účinnost a bezpečnost této léčby. Individualizace v dávce i době užívání se stala standardem. Přesto část odborné i laické veřejnosti setrvává v obavách, což vede ke snahám o hledání alternativních postupů.

2 REPETITORIUM

2.1 SLOVNÍČEK POJMŮ

- *Klimakterium (přechod, perimenopauza)* je období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem senia, ve kterém dochází k fyziologickému poklesu funkce ovarií a následným endokrinním, somatickým a psychickým změnám. Podle WHO (1981) je definováno jako období začínající přibližně jeden rok před menopauzou a charakterizované již nastupujícími klinickými obtížemi. Fyziologicky se vyskytuje mezi 45. a 60. rokem věku, nástup tohoto procesu před 40. rokem označujeme jako předčasné ovariální selhání.
- *Menopauza* je někdy chápána jako synonymum klimakteria. Většinou tak označujeme poslední menstruační periodu, tedy krvácení řízené ještě ovariální funkcí. Průměrný věk menopauzy je 49–51 let.
- *Postmenopauza* začíná 12 měsíců po posledním menstruačním krvácení. Je charakterizována trvale zvýšenými hladinami folikulostimulačního hormonu (FSH) a minimální produkcí estrogenů.
- *Premenopauza* je období s dosud zachovaným menstruačním cyklem do 12 měsíců před menopauzou, kdy se již objevují příznaky akutního klimakterického syndromu.
- *Senium* (stáří, stařecká slabost) je charakterizováno ústupem sekundárních pohlavních znaků v důsledku snížení produkce anabolických steroidů v nadledvinách po 60. roce věku.
- *Hormonální substituční terapie* (HST, HT, HRT – hormone replacement therapy, MHT – menopause hormone therapy) je skupina přípravků s pohlavními hormony určená k podávání v případě nedostatku estrogenů. Pokud obsahuje pouze estrogény, je označována jako estrogení substituční terapie (ET, ERT – estrogen replacement therapy). Vzhledem k významným rozdílům v poměru přínos/riziko mezi

čistě estrogenní a estrogen-gestagenní terapií je vhodné rozlišovat podle složení:

- ~ HRT (HT) – hormonální substituční terapie (celá skupina)
- ~ ERT (ET) – estrogenní substituční terapie
- ~ EPT – estrogen-gestagenní (progestagenní) substituční terapie

Mezinárodní menopauzální společnost (IMS) vnesla do zkratk zmatek, když v prvním desetiletí tohoto století v doporučeních urputně zaváděla zkratky HT, ET a EPT s vypuštěním „R“ pro *replacement*, aby se k němu v doporučení z roku 2011 opět vrátila, v celkem logické touze zdůraznit, že nejde o dodávání hormonů nových, ale pouze o nahrazení – *replacement* – ztracených. Nicméně v recentních doporučeních již prosazuje zkratku MHT.

- *Relativní riziko* (RR) vyjadřuje poměr sledovaného rizika u žen s určitým znakem (např. užíváním léku) k ženám, které tento znak nemají (např. užívání placebo). Hodnota vyšší než 1 znamená zvýšení, hodnota menší než 1 snížení rizika. Ke stanovení významnosti této hodnoty je třeba znát její interval spolehlivosti (CI), tedy rozmezí pro dané procento souboru (např. CI 95 % – pro 95 % souboru) a hladinu statistické významnosti.

Studie, které sledují vliv HRT, mohou být prospektivní, kdy je nejprve stanovena sledovaná vlastnost a teprve poté podávána HRT, nebo retrospektivní, kde je tento znak do datečně sledován v souboru žen, které již HRT užívají. Prospektivní studie jsou pak ze své podstaty intervenční, retrospektivní jsou observační. Retrospektivní populační studie jsou zatíženy bias fenoménem – zkreslením. Hormonální substituční terapii v nich užívá skupina žen odlišná od průměrné populace, ženy s vyšším vzděláním a socioekonomickým statusem, které mají zájem o svůj zdravotní stav. Zlatým standardem medicíny založené na důkazech (evidence based medicine, EBM) k potvrzení sledovaného vlivu je studie prospektivní, randomizovaná (náhodný výběr), dvojitě slepá (ani žena, ani lékař nevědí, zda se podává lék nebo placebo) a placebem kontrolovaná.

- *Selektivní modulátory estrogenních receptorů* (SERM, selective estrogen receptor modulators) – látky, které mají

smíšené agonistické a antagonistické účinky na estrogenní receptory. Estrogenní receptor patří do rodiny jaderných receptorů, má dva základní typy $ER\alpha$ a $ER\beta$, které mají různé isoformy. Estrogenní receptor má tři hlavní domény:

- ~ AF 1 (amino-terminal transactivation function 1)
- ~ LBD (carboxy-terminal ligand binding domain)
- ~ centrální DNA binding domain

Účinek SERM závisí na místě, které na receptoru obsadí.

- *Selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity* (STEAR – selective tissue estrogenic activity regulators) – skupina koncipovaná na základě výzkumu účinků jejího jediného zástupce, tibolonu, který byl dříve řazen do skupiny gonadomimetik či tkáňově selektivní HRT.
- *Tkáňově selektivní estrogenní komplexy* (TSEC – tissue selective estrogen complexes) – kombinace SERM s estrogenem k dosažení ideální kombinace prevence osteoporózy a léčby akutního klimakterického syndromu. V klinické praxi se užívá kombinace basedoxifenu a konjugovaných ekvinních estrogenů.

2.2 FYZIOLOGIE KLIMAKTERIA

Příčina klimakterických změn a z toho vyplývajících obtíží je multifaktoriální, ale za základní příčinu je považováno vyčerpání folikulů v ovariu a v důsledku toho nedostatek ovariálních steroidů, zejména estrogenů. Proces, který způsobuje redukci počtu folikulů v ovariu, je atrezie a je ovlivňován různými faktory.

■ **Tabulka 2.1** Faktory ovlivňující věk nástupu menopauzy

věk menarche	čím časnější menarche, tím pozdější nástup menopauzy
doba trvání menstruačního cyklu	čím delší menstruační cyklus, tím pozdější nástup menopauzy
parita	při větším počtu narozených dětí je nástup menopauzy pozdější
kouření	u kuřáček je nástup menopauzy časnější
rasa, zeměpisná poloha a nadmořská výška	
socioekonomické faktory	

nými faktory (tab. 2.1). Wise pokládá za spouštěcí mechanismus menopauzy většinou způsobené změny v mozku a prokázal multifokální změny neurotransmiterů. Ty vedou k alteraci folikulogeneze, aktivity ovariálních peptidů a gonadotropinů.

Tvorba estradiolu se snižuje o 90 % a estronu o 70 % ve srovnání s reprodukčním obdobím. Pokles celkové produkce androgenů je minimální, androgeny ovariální nahrazuje produkce z nadledvin. Zdrojem estrogenů v postmenopauze je periferní konverze androgenů produkovaných ve stromálních a hilových buňkách ovaria a aromatizace nadledvinového androstendionu. Následkem strmého poklesu tvorby estrogenů, zejména první rok po menopauze, je vzestup koncentrace FSH.

Pokles folikulární rezervy v ovariu vede nejprve ke zvýšení hladiny FSH ve folikulární fázi menstruačního cyklu, které je po několika letech následováno zvyšováním hladin luteinizačního hormonu (LH). Nižší hladina inhibinu B je nejčasnějším markerem zrychlené ztráty folikulů. Kontrola hladiny FSH inhibiny se zdá důležitější než negativní zpětná vazba estrogenu.

První laboratorní známkou perimenopauzy je zvýšení FSH při ještě normální hladině LH a estradiolu, snad v důsledku poklesu hladin inhibinu. S dalším snižováním počtu folikulů dochází k poklesu tvorby estradiolu a progesteronu. V důsledku toho se menstruační cyklus prodlužuje, až zcela ustává. Dochází ke zvýšení plasmatické hladiny LH (3–7×) a FSH (4–10×) ve smyslu hypergonadotropního hypogonadismu. Poměr LH/FSH je menší než 1. Laboratorním kritériem klimakteria je sérová hladina FSH > 40 IU/l, 17β-estradiolu < 0,1 nmol/l a inhibinu < 72 IU/l (tab. 2.2).

Vzhledem k stále se zvyšujícímu věku plánování reprodukce se u některých žen tento plán chybně posouvá až k hranici klimakteria. Reprodukční schopnost organismu ženy po 35. roku života rychle klesá. Zvýšení FSH nad 10 IU/l mezi 2. a 4. dnem cyklu je varovné. Standardní metodou zjištění ovariální rezervy je měření počtu antrálních folikulů (AFC, antral follicle count) na počátku cyklu. Menší intraindividuelní kolísání než FSH a AFC má hladina antimüllerického hormonu (AMH). Tento dimerický glykoprotein ze skupiny růstových faktorů beta je produkován granulózovými buňkami preantrálních a antrálních folikulů. V reprodukčním období je hladina stabilní. S reprodukčním stárnutím ženy

■ **Tabulka 2.2** Sérové hladiny hormonů v reprodukčním období a po menopauze

	Časná folikulární fáze	Postmenopauza
FSH (IU/l)	2–11	30–170
LH (IU/l)	3–15	20–80
inhibin α (IU/l)	100–1000	< 72
inhibin (ng/l)	2–10	< 2
estradiol (pg/ml)	10–80	5–30
(pmol/l)	37–294	18–110
estron (pg/ml)	15–60	20–50
(pmol/l)	55–221	18–184
progesteron (ng/ml)	0,2–0,6	0,1–0,5
(nmol/l)	0,6–1,9	0,3–1,6
testosteron (ng/ml)	0,2–0,4	0,2–0,8
(mmol/l)	0,7–1,4	0,7–2,8
androstendion (ng/ml)	0,9–2,8	0,4–1,8
(nmol/l)	3,1–9,8	1,4–6,3

klesají jeho hladiny v séru, po adnexektomii klesnou na nulu během 2–3 dní. Fyziologicky má za úkol koordinovat selekci dominantního folikulu. U syndromu polycystických ovarií je zvýšen. Nízká hladina AMH pod 1,0 ng/ml ukazuje na vysoké riziko špatné odezvy na ovariální stimulaci. Hladiny pod 0,35 ng/ml se již v podstatě rovnají nulové šanci na vlastní oocyt.

2.3 ANATOMICKÉ ZMĚNY

Primární anatomickou změnou je atrofie ovaria. Kůra je nahrazována fibrózní pojivovou tkání. Primární folikuly mizejí, degenerují cévy ovaria. Změny jsou pravděpodobně geneticky programovány a vše ostatní je důsledkem snížení hladiny ovariálních estrogenů.

Endometrium dosahuje atrofie přes stadium premenopauzální hyperproliferace či glandulárně cystické hyperplazie. Pochva ztrácí elasticitu, zkracuje se. Sliznice se ztenčuje, pH poševního prostředí se mění na neutrální až alkalické

za současného vymizení laktobacilů. Atrofuje děloha, vulva, vazivo a svalstvo pánevního dna.

Extragenitálně pozorujeme změnu tělesné hmotnosti, snižování elasticity pojivové tkáně, projevy osteoartropatie, osteoporózu, redistribuci podkožního tuku, zvýšení pigmentace kůže, její ochabování a šupinatění. Dochází ke zhoršování funkčních parametrů ledvin (snížení glomerulární filtrace, tubulární resorpce a průtoku krve ledvinami), gastrointestinálního traktu (snížení objemu žaludku, acidity sekretu a motility traktu), centrálního nervového systému (atrofie frontálního a okcipitálního laloku). Prsy atrofují, jsou menší a méně pevné, bradavky se zmenšují, ztrácejí erektilitu, atrofuje rovněž žlázová tkáň.

2.4 KLINICKÉ PŘÍZNAKY

S poruchou ovariální funkce souvisejí poruchy menstruačního cyklu. Pouze u malého počtu žen v premenopauze nastává náhlá zástava cyklického menstruačního krvácení. Obvykle se cykly zkracují v důsledku zkrácení doby folikulární fáze, doba luteální fáze se nemění. U části žen dochází nejprve ke snížení produkce progesteronu, vzniklý stav relativního hyperestrinismu vede k silným metroragiím.

Rozsáhlá symptomatologie klimakteria (tab. 2.3) se dělí na syndromy vegetativní (poruchy vazomotorické, psychické),

■ Tabulka 2.3 Přechodné a akutní symptomy spojené s klimakteriem

Vazomotorické stavy	Psychologické symptomy	
návaly	nespavost	plačtivost
noční pocení	zhoršení paměti	popudlivost
palpitace	úzkost	zhoršení schopnosti rozhodovat
	ztráta libida	
	změny nálad	zhoršení schopnosti koncentrace
	ztráta sebevědomí	

organické (změny kožní, urogenitální, tělesné hmotnosti) a metabolické (ovlivnění lipidového spektra, aterosklerózy, osteoporózy).

Vegetativní symptomy jsou spojeny se snížením kvality života a poruchami spánku. Jsou též označovány jako akutní symptomy nebo *klimakterický syndrom*. Podle studie SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) jde o dva syndromy – vazomotorický a psychosomatický.

Organické (subakutní) a metabolické (chronické) změny mohou již vést k poškození zdraví. Označují se též jako *estrogen-deficitní metabolický syndrom*.

Vazomotorické příznaky

Návaly horka pozoruje 70 % žen v perimenopauze, kolem 60. roku již jen 30 % žen a po 70. roku jen 9 %. Začínají pocitem horka či pálení a šíří se z oblasti hlavy kaudálně, následuje záchvat pocení, někdy se přidávají bolesti hlavy či palpitace. Průměrně přetrvávají 7,4 roku. Průměrně trvají 3–4 minuty s rozmezím od několika sekund od 60 minut. Existují výrazně mezikulturální a interindividuální rozdíly v míře návalů ovlivněné pravděpodobně stylem života, genetickou výbavou, nadváhou či kouřením. Obecně se uvádí, že vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví ženy. Recentní studie ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární systém ženy.

Příčinou návalů horka je patrně porucha termoregulace v hypotalamu. Dochází k významnému zúžení termoneutrální zóny. Estrogeny ovlivňují počet termosenzitivních neuronů a zvyšují α_2 adrenergní aktivitu. Pokles plasmatické hladiny estrogenů vede ke snížení počtu termosenzitivních neuronů, klesá α_2 adrenergní aktivita a zvyšuje se citlivost drobných cév na podněty katecholaminů. Potíže však nejsou úměrné absolutní hladině estrogenů v krvi. Předpokládá se, že relativní pokles hladiny estrogenů vede také ke změnám centrálního metabolismu adrenalinu a serotoninu. Estrogeny usnadňují syntézu 5-hydroxytryptaminu (5-HT) a endorfinů. Všechny látky, které zvyšují 5-HT, endorfiny nebo snižují hladinu noradrenalinu v mozku mohou rozšiřovat termoneutrální zónu a tak být účinné v léčbě návalů horka (estrogeny, antidepresiva ze skupiny SSRI, agonista α_2 adrenergních receptorů clonidin atd.). Pro

produkcí gonadoliberinu v hypotalamu se zdá klíčový systém kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy). První dva z těchto působků lze suprimovat podáním estrogenů. V klinickém pokusu lze návaly vyvolat podáním neurokininu B.

Další teorie označuje za vazodilatační působek specifický pro návaly horka neuropeptid CGRP (calcitonin gene-related peptide), který je uvolňován nejvíce z neuronů senzoričtých nervů. Byl také nalezen v cholinergních sympatomimetických nervech potních žláz.

Neléčené návaly ovlivňují kvalitu života, narušují spánek a negativně ovlivňují náladu. Častější kontroly u lékaře u žen s neléčenými návaly v souboru půl milionu žen přinesly vyšší náklady pro zdravotní systém o 1,5 milionu návštěv lékaře. Studie SWAN ukazuje návaly jako rizikový faktor pro hypertenzi a endoteliální dysfunkci.

V souboru více než 11 000 žen sledovaných po 14 let bylo prokázáno dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční u žen s návaly horka. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou lipidového spektra, zvýšením inzulinové rezistence a zánětlivých markerů. Na MRI mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s trojnásobným rizikem cévní mozkové příhody a dvojnásobným rizikem demence.

Psychické změny

Změny nálady, deprese, úzkost, vyčerpání, pocit osamělosti, podrážděnost, ztráta libida, bolesti hlavy, nespavost a ztráta energie jsou projevy klimakterického syndromu. Obrovský psychický tlak na ženy na konci fertillního období má více zdrojů. Děti se osamostatňují a opouštějí rodinu, partnerský vztah musí hledat novou náplň, do pracovního procesu nastupují ženy nejen fyzicky mladší, ale i odborně lépe vybavené.

Osteoporóza

Osteoporóza je nejdůležitější dlouhodobou změnou spojenou s menopauzou. Svými důsledky ovlivňuje morbiditu a mortalitu žen vyšší věkové kategorie. Kostní tkáň je systém velmi dynamický, který je průběžně remodelován. Do 25–30 let převažuje novotvorba kosti, později resorpce. Po menopauze

se metabolismus kosti zrychluje, zvyšuje se novotvorba, ale mnohem více se zvyšuje resorpce kosti a vzniká postmenopauzální osteoporóza, která postihuje převážně trabekulární kost. Při tomto typu osteoporózy ztrácí 75 % žen 2 % kostní hmoty za rok, zbývajících 25 % ztrácí až 6 % (fast losers). Typické pro klimakterickou osteoporózu jsou kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny krčku kosti stehenní a zlomeniny zápěstí. Zlomeniny krčku femuru jako nejzávažnější komplikace osteoporózy mají 15% mortalitu do 6 měsíců a způsobují 50% invalidizaci postižených.

Ateroskleróza

Ateroskleróza má multifaktoriální etiologii. Je podkladem ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin i cévních mozkových příhod. Ke klasickým rizikovým faktorům (kouření, hypertenzi, hyperlipoproteinemii, diabetes mellitus, nízké tělesné aktivitě, androidnímu typu obezity) jsou na základě studií přiřazovány další:

- trombogenní faktory (fibrinogen, faktor VII, PAI-1, APC rezistence)
- chronické infekce (cytomegalovirus, chlamydie, herpetické viry)
- nízká porodní hmotnost
- hyperhomocysteinemie

Nedostatek estrogenu v menopauze vede k proaterogenním změnám. Existuje silná inverzní asociace hladiny lipoproteinů vysoké hustoty (HDL) s rizikem kardiovaskulárních chorob. Premenopauzální ženy mají zvýšené hladiny HDL a snížené hladiny velmi nízké (VLDL) a nízké (LDL) denzity oproti mužům stejného stáří. Po menopauze dochází k poklesu HDL a zvýšení LDL, zvýšení triglyceridů a plasmatického cholesterolu.

Urogenitální změny

Estrogení receptory byly prokázány v pochvě, uretře, trigonu močového měchýře i ve svalstvu pánevního dna. Nedostatkem estrogenu způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a poševní sliznice tvoří obraz atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareunií, pruritem a chronickou vaginitidou. Deficit estrogenu prohlubuje morfologické změny pánevního dna,

kteře jsou přičinou stresové inkontinence. Snížení prokrvení urogenitálního traktu a degenerace sliznice snižují uzávěrový uretrální tlak i odolnost vůči uroinfekcím. Z toho vyplývající nykturie, dysurie a urgentní inkontinence jsou výraznými projevy estrogenního deficitu. Tyto obtíže mohou být přítomny bez objektivně zjistitelných změn urologického nálezu (uretrální syndrom) či s jasnými atrofickými změnami (atrofická senilní uretritida, hypoestrinní cystopatie).

Kůže a vazivové tkáně

Kůže obsahuje estrogenní receptory a její stav je ovlivňován hladinou těchto hormonů. Nedostatek estrogenů způsobuje rychlejší stárnutí kůže, které je charakterizováno jejím postupným ztenčováním, atrofí epidermis, zvláště v místech exponovaných světlu. Elastická a kolagenní vlákna degenerují, kůže je svrašťelá, suchá, snadno zranitelná a cévy jeví známky sklerózy. Klesající hladina estradiolu způsobuje snížení globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) v séru a v důsledku toho zvýšení hladiny volného testosteronu s příslušnými klinickými projevy (hirsutismus).

Onemocnění centrální nervové soustavy

Deprese jsou jedním z projevů akutního klimakterického syndromu. Alzheimerova choroba je onemocněním pozdějšího věku a vyskytuje se mnohem častěji u žen než u mužů. Vznik a progresse této choroby by mohly souviset s nedostatkem estrogenů, neboť estrogeny chrání nervové buňky před toxickým účinkem b-amyloidu supresí apolipoproteinu E, potencují růst a větvení neuronů, zvyšují průtok krve mozkovým řečištěm, stimulují tvorbu synapsí a tvorbu acetylcholinu a serotoninu.

2.5 PŘEDČASNÉ OVARIÁLNÍ SELHÁNÍ

Předčasné ovariální selhání (POF, premature ovarian failure; POI, premature ovarian insufficiency) je definováno nedostatkem estradiolu, zvýšením gonadotropinů (zejména FSH) a amenoreou u žen v nižším věku, než je průměr v populaci, o dvě standardní odchylky. Arbitrárně je tento věk stanoven na 40 let. Vyskytuje se u 1 % žen pod 40 let, 0,1 % žen pod

30 let a dokonce se může objevit ještě před nástupem menarche. Je důsledkem vyčerpání ovariální rezervy nebo dysfunkce folikulů. Syndrom je charakterizován intermitentními návraty ovariální funkce u 10–20 % pacientek. Některé zdroje uvádějí až 50 %.

Klinicky se syndrom projevuje sekundární amenoreou spojenou většinou s akutním klimakterickým syndromem, vzácně primární amenoreou. U více než třetiny žen se spontánním POF vidíme na ultrazvuku folikuly a přibližně 50 % má sérové hladiny estradiolu nad 50 pg/ml. Neexistují specifické varovné příznaky pro předčasné ovariální selhání. Kolem 50 % pacientek má v anamnéze oligomenoreu nebo dysfunkční krvácení. Časté jsou projevy akutního klimakterického syndromu ještě při pravidelném menstruačním cyklu.

U žen s POF bylo zjištěno riziko předčasného úmrtí na srdeční příhody (RR 1,29), cévní mozkové příhody (RR 3,07), nádorů (RR 1,83) i v ostatních kategoriích (RR 2,14). Samozřejmě mají vyšší riziko osteoporózy včetně zlomeniny krčku kosti stehenní (RR 2,14), přestože část z nich alespoň intermitentně užívá hormonální substituční terapii.

Příčin POF může být mnoho – genetické vady, autoimunní nemoci, infekce (malárie, Shigella, varicella, cytomegalovirus), iatrogenní poškození ovarií (pánevní chirurgie, chemoterapie, radioterapie) –, ale u většiny případů žádnou příčinu neodhalíme.

Autoimunní POF tvoří 10–30 % případů. Autoimunitní lymfocytární oophoritida se může vyskytovat izolovaně nebo v kombinaci s dalšími endokrinními nemocemi:

- Addisonova choroba
- diabetes mellitus
- hypothyreoidismus
- myasthenia gravis
- systémový lupus erythematodes
- revmatoidní artritida
- autoimunitní hypothyreóza

POF může být součástí autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS) v kombinaci s Addisonovou chorobou, inzulindependentním diabetes mellitus a hypothyreózou. Typ I je autozomálně recesivní. APS I. typu ve spojení s hypoparathyreózou, perniciozní anemií a mukokutánní kandidózou tvoří

APECED (autoimmune polyendocrine-candidiasis-ectodermal dystrophy), u kterého se POF vyskytuje v 60 %. Na rozdíl od APS I. typu je APS II. typu (Schmidtův syndrom) spojen s antigeny HLA-B8, DR3 a DR4.

Podkladem POF mohou být mutace genu pro beta podjednotku FSH, genu pro receptor FSH, genu pro receptor LH. Popisovány jsou deficity cholesterol desmolázy, 17 α -hydroxylázy, 17,20-desmolázy.

Většina žen s galaktosemií – deficit galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferázy – charakterizovaný mentální retardací, kataraktou, hepatální a renální dysfunkcí – má POF.

Velmi časté je POF u žen s Turnerovým syndromem i u mozaicismů 45X0/46XX nebo 46XX/46XXX.

Změny v genu FMR-1 (familial mental retardation) v chromozomu X (Xq 27.3) označované jako syndrom fragilního X (Martin-Bell syndrom) jsou spojeny s autismem, syndromem ADHD (attention deficit, hyperaktivity disorder). Syndrom fragilního X je nalezen u jedné z 50 žen s POF.

Doporučení ESHRE pro péči o ženy s předčasným ovariálním selháním

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) doporučuje jako kritéria pro POF přítomnost čtyřměsíční oligo- nebo amenorey a zvýšení hladiny FSH nad 25 IU/l ve dvou měřeních s odstupem alespoň čtyř týdnů.

- U žen bez iatrogenní příčiny POF se doporučuje chromozomální vyšetření (vyloučení syndromu fragilního X, vyloučení přítomnosti chromozomu Y), vyšetření TPO-Ab (protilátky proti štítné žláze) nebo ACA (protilátky proti kůře nadledvin) a TSH (thyreostimulační hormon, při pozitivitě TPO-Ab každoročně) a 21-OHAb (protilátky proti 21-hydroxyláze).
- Nemá smysl screenovat infekce, diabetes mellitus a opakovat vyšetření výše uvedených protilátek bez rozvoje nových klinických příznaků.
- Vzhledem k zvýšené úmrtnosti žen s POF zejména na kardiovaskulární nemoci, je třeba se věnovat jejich prevenci – nekouřit, pravidelně cvičit, udržovat zdravou váhu. U žen s Turnerovým syndromem je vhodné specializované vyšetření kardiologem.