

Předčasná ovariální insuficience – přehledový článek

Martin Vosecký

Centrum reprodukční medicíny ISCARE, Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Martin Vosecký, Centrum reprodukční medicíny ISCARE, Českomoravská 2510/19, 190 00 Praha 9, tel.: +420 606 949 985, e-mail: vosa01@seznam.cz

Publikováno: 23. 5. 2024
Actual Gyn 2024, 16, 34-41

Přijato: 29. 1. 2024
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 15. 5. 2024
© 2024, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Vosecký M. Předčasná ovariální insuficience – přehledový článek. Actual Gyn. 2024;16:34-41

PREMATURE OVARIAN FAILURE - REVIEW

Review article

Abstract

This review article provides a comprehensive overview of premature ovarian insufficiency (POI), encompassing etiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment options. With a prevalence of approximately 1%, POI affects a significant portion of the female population. The causes of POI are diverse, including genetic, autoimmune, iatrogenic, and infectious factors; however, despite detailed investigations, many cases remain unexplained. Symptoms of POI arise from ovarian dysfunction, resulting in hypoestrogenism and anovulation, including vasomotor symptoms, impacts on cardiovascular and bone health, urogenital difficulties, and infertility. Diagnosis relies on blood levels of follicle-stimulating hormone (FSH), with additional markers such as anti-Müllerian hormone (AMH) and ultrasound playing supportive roles. Hormone replacement therapy (HRT) is a key component of treatment, with the appropriate regimen varying based on individual women's needs. HRT has demonstrated benefits in improving vasomotor symptoms, bone health, and sexual function, but risks and potential treatment complications, especially in specific patient groups, need careful consideration. The article is compiled as a comprehensive summary of current knowledge on POI, focusing on clinically applicable information. Its purpose is to enhance awareness of this clinical entity, facilitating timely detection of the disorder and subsequently enabling proper care for affected patients, ideally within a multidisciplinary approach to their treatment.

Key words: premature ovarian insufficiency, amenorrhea, infertility, hormonal replacement therapy

Přehledový článek

Abstrakt

Tento přehledový článek poskytuje komplexní pohled na diagnózu předčasné ovariální insuficience (POI), zahrnující etiologii, diagnostiku, klinické projevy a možnosti léčby. S prevalencí přibližně 1 % POI zasahuje významnou část ženské populace. Příčiny vzniku POI jsou různé, včetně genetických, autoimunitních, iatrogenických a infekčních faktorů, i přes podrobné vyšetření však mnoho případů zůstává neobjasněných. Symptomy POI vyplývají z dysfunkce vaječníků ve smyslu hypoestrinismu a anovulace a patří mezi ně vasomotorické příznaky, dopady na kardiovaskulární a kostní zdraví, obtíže v urogenitální oblasti a sterilita. Diagnostika se opírá o krevní hodnoty folikul-stimulujícího hormonu (FSH), pomocnou úlohu mohou hrát i další markery jako AMH a ultrazvukové vyšetření. Hormonální substituční terapie (HRT) je klíčovou složkou léčby, přičemž vhodný režim aplikace se liší v závislosti na individuálních potřebách žen. HRT má prokazatelný přínos ve zlepšení vasomotorických příznaků, kostního zdraví a sexuálních funkcí, je však třeba pečlivě zvažovat rizika

a možné komplikace léčby, zejména u specifických skupin pacientek. Článek byl sestaven jako ucelený přehled současných poznatků o POI s důrazem na informace využitelné v klinické praxi. Účelem tohoto souhrnu je přinést lepší povědomí o této klinické jednotce, a tak usnadnit včasné odhalení této poruchy a následně umožnit správnou péči o postižené pacientky, v rámci ideálně multidisciplinárního přístupu k jejich léčbě.

Klíčová slova: předčasná ovariální insuficience, amenorrhea, sterilita, hormonální substituční terapie

Úvod

Předčasná ovariální insuficience (POI) představuje komplexní poruchu zdraví ženy. POI je způsobena akcelerovaným poklesem ovariálních funkcí před 40. rokem věku (1) a projevuje se deficitem ovariálních pohlavních hormonů a snížením ovariální rezervy. V důsledku tento stav vede k poruše reprodukční a endokrinní funkce ovarií, která zahrnuje infertilitu, subfertilitu, poruchu menstruačního cyklu a symptomy charakteristické pro menopauzu. Laboratorním obrazem hormonální dysbalance je vzestup hladiny gonadotropinů a pokles hladiny estrogenu. S prevalencí přibližně 1 % (2) postihuje POI značnou část ženské populace.

POI může vzácně začínat již před menarché jako primární amenorrhea, ale častěji se projeví jako sekundární porucha cyklu (3). Včasné stanovení diagnózy POI často komplikuje relativně nízké povědomí o tomto stavu a jeho zpočátku nenápadné symptomy. Známé příčiny POI jsou heterogenní. Navzdory pokrokům ve výzkumu a diagnostice však zůstávají mnohé mechanismy vedoucí k ovariální dysfunkci nejasnými. Zdravotní důsledky POI představují významnou psychickou a emocionální zátěž, což v souhrnu negativně ovlivňuje celkovou kvalitu života pacientek.

V tomto článku je na základě aktuálních publikací a literatury poskytnut souhrnný přehled současného poznání o předčasné ovariální insuficienci s praktickým zaměřením na etiologii, diagnostiku, klinické projevy a možnosti léčby a managementu tohoto, v určitých aspektech stále ne dostatečně probádaného, onemocnění.

Etiologie a její diagnostika

Etiologie POI zahrnuje řadu patologických podkladů. POI může být způsobena genetickými a autoimunitními poruchami, iatrogenními zásahy a vzácně i infekčními onemocněními. Rovněž environmentální faktory či faktory životního stylu jako je kouření a konzumace alkoholu, se podílí na determinaci věku nástupu menopauzy a mohou přispívat ke vzniku POI (4). U významného počtu žen diagnostikovaných s POI zůstává nicméně etiologie i přes podrobné vyšetření nejasnou. Tyto případy jsou označovány termínem idiopatická POI.

Mezi nejčastější etiologie patří chromozomální abnormity. Přibližně každá desátá žena s POI je nositelkou chromozomální vady, přičemž většina je spojena s chromozomem X, jako je tomu například u Turnerova syndromu. Vzhledem k takto vysokému výskytu chromozomálních aberací je proto u žen s POI doporučeno vyšetření karyotypu (5). Mezi další příklady gonozomálně vázaných vad vedoucích k POI patří syndrom fragilního X. Jedná se o dědičnou poruchu

způsobenou mutací genu FMR1, která se typicky projevuje mentální retardací u mužských nositelů plné mutace. U ženských nositelek mutace není intelekt ovlivněn, u 13 - 26 % těchto žen však dochází k rozvoji POI (6). Z tohoto důvodu je u žen s POI doporučeno testování na premutaci fragilního X.

Byla identifikována i řada autosomálních genetických mutací, které vedou k rozvoji POI. Jedná se zvláště o mutace genů ovlivňující folikulogenezi. V současnosti nicméně není rutinní screening autosomálních genových mutací u pacientek s POI doporučen. Lze však očekávat, že pokračující výzkum genetického pozadí v blízké budoucnosti odhalí další příčiny POI a přinese nové diagnostické nástroje (7).

Nejčastějšími autoimunitními poruchami vedoucími k POI jsou autoimunitní thyroiditida a Addisonova nemoc. Vzácněji k rozvoji POI vedou některá revmatologická onemocnění, jako je systémový lupus erythematodes (SLE) nebo revmatoidní artritida. Z těchto důvodů je u pacientek s POI doporučeno provést vyšetření anti-TPO a v případě podezření na adrenální příčinu POI i stanovení protilátek proti 21-hydroxyláze (8).

Mezi iatrogenní příčiny POI patří chirurgické zákroky na ovariích, chemoterapie nebo radioterapie v pánevní oblasti.

K infekčním etiologiím se vzácně řadí virus příušnic, cytomegalovirus a virus varicella-zoster nebo tuberkulóza (9).

Symptomy

K podezření na diagnózu POI vede koincidence symptomů, mezi které patří porucha menstruačního cyklu, sterilita a příznaky hypoestrinizmu. Toto široké spektrum příznaků odráží komplexní vliv ovariální dysfunkce na zdraví ženy.

Podkladem poruchy cyklu je anovulace, respektive sporadická intermitentní ovulace, která se manifestuje amenorrheou nebo oligomenorrheou. Typickými příznaky estrogenního deficitu jsou návaly horka a noční pocení. Dalším častým symptomem je suchost pochvy vedoucí často k dyspareunii, což má značný dopad na sexuální zdraví a komfort ženy. V rámci neuroendokrinních projevů POI může docházet k poruchám spánku, změnám nálad, snížené schopnosti koncentrace a pocitu celkové únavy.

Dané symptomy mohou mít charakter pouze přechodný či intermitentní, což reflektuje variabilitu v aktivitě vaječnicků a následnou fluktuaci hormonálních hladin. Některé pacientky nemusí výše uvedené obtíže pociťovat vůbec. Specifickou a do jisté míry zrádnou situací je ta, kdy je estrogenní deficit korigován užíváním hormonální antikoncepce (HAK) a projevy POI jsou tak maskovány. Po vysazení HAK se naopak symptomy často projeví náhle a s velkou intenzitou.

Pacientky s primární amenorrheou na podkladě POI jsou většinou zcela asymptomatické, což značí, že přítomnost obtíží je spíše důsledkem poklesu hladin estrogenu, než jeho deficiencí jako takovou (3).

Stanovení diagnózy

Definitivní diagnóza POI je stanovena na podkladě opakované analýzy hormonálního profilu. Laboratorním obrazem POI je kombinace vysoké hladiny gonadotropinů, zejména folikul stimulujícího hormonu (FSH), a nízké hladiny estradiolu. Zlatým standardem v diagnostice POI je ovšem stanovení hladiny FSH.

Diagnostická kritéria pro POI dle European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) zahrnují amenorrheu nebo oligomenorrheu trvající po dobu alespoň čtyř měsíců a hladiny FSH v periferní krvi nad 25 IU/l ve dvou následujících odběrech s odstupem nejméně čtyř týdnů (10). Tato kritéria jsou v současnosti nejrozšířenější. Je však třeba upozornit i na doporučení jiných společností, jako je International Menopause Society (IMS), která udává jako cut-off hodnotu FSH 40 IU/l, nebo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), jež pracuje s hodnotou FSH 30 IU/l.

Tab. 1 Doporučení mezinárodních společností stran laboratorních diagnostických kritérií POI

| Doporučení společnosti | Cut-off hladina FSH v periferní krvi |
|--|--------------------------------------|
| ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology | 25 IU/l |
| IMS - International Menopause Society | 40 IU/l |
| NICE - National Institute for Health and Care Excellence | 30 IU/l |

Předmětem studií jsou i další markery ovariální insuficience, jako je anti-Mülleriánský hormon (AMH). Nízké hladiny AMH korespondují s poklesem zásoby primordiálních folikulů a hodnoty AMH jsou u žen s POI velmi nízké nebo často nulové. Stanovení hladiny AMH však nelze využít jako samostatný diagnostický nástroj POI. Nízké hladiny AMH je totiž možné zaznamenat i u žen v reprodukčním věku, u nichž je ovariální rezerva sice již snížena, ale jejich menstruační cyklus je dosud pravidelný a nesplňují laboratorní kritéria POI. AMH se navíc stává nedetekovatelným již přibližně pět let před menopauzou, což dále limituje jeho využití coby prediktoru POI (11). Jako vhodné cut-off s vysokou prediktivní hodnotou pro rozvoj POI v následujících 5 letech se dle studií jeví hladina AMH 1,21 ng/ml (8 pmol/l). Zatím však tato, ani jiná hodnota AMH není součástí žádných přijatých doporučených postupů (12).

Transvaginální ultrazvukové vyšetření vaječnicků rovněž nelze považovat za spolehlivou metodu pro stanovení nebo vyloučení diagnózy. Důvodem je, že u POI může dojít k přechodnému obnovení ovariálních funkcí, a proto ultrazvukově prokázaná přítomnost antrálních folikulů nebo dokonce záchyt intermitentní ovulace nevylučuje diagnózu POI (13). Na druhou stranu, pokud je během ultrazvukového vyšetření zachycen nízký počet antrálních folikulů (antral follicle count - AFC), může to vést ke včasnému odhalení rizika blížící se POI. To může mít následně pro pacientku zejména z reprodukčního hlediska příznivé konsekvence. Přínos AFC k predikci POI je nadále studován, za vhodný marker budoucího rozvoje POI byla například označena hodnota AFC 5. Senzitivitu a specifitu výrazně zvyšuje využití kombinace s dalšími markery, zejména s AMH (14).

Gynekologové by v každém případě neměli přehlížet známky hypoestrinizmu v kombinaci s amenorrheou nebo oligomenorrheou před 40. rokem věku. Při výskytu těchto symptomů je vždy nutné zvážit možnost

POI. Hrubou chybou je v tomto případě preskripce hormonální antikoncepce nebo gestagení terapie ke korekci menstruačního cyklu bez předchozího vyšetření hormonálního profilu.

Dlouhodobé zdravotní dopady POI a jejich management

Pokud POI není léčena hormonální substitucí, má významné zdravotní dopady, které dokonce mohou vést ke snížení očekávaného věku dožití pacientek. Vzhledem k širokému spektru zasažených oblastí je léčba pacientek s POI komplexní a multioborový proces. Níže jsou popsány negativní dopady na různé aspekty zdraví žen s POI a popsán jejich management.

Reprodukční zdraví

Diagnóza POI je ve většině případů spojena se sterilitou v důsledku anovulace a deplece primordiálních folikulů. Tento proces je nevratný a pacientky by měly být informovány o tom, že neexistují známá opatření, která mohou úspěšně ovariální rezervu obnovit. Přesto se udává, že přibližně 5 % žen s POI v důsledku intermitentní ovulace přirozeně otěhotní (15). Z tohoto důvodu by měl být se ženami s POI, které si těhotenství nepřejí, diskutován potenciální přínos antikoncepce.

Možnosti využití metod asistované reprodukce u žen s POI jsou omezené. Ženy trpící POI však mají obvykle velmi nízkou šanci na úspěšné těhotenství pomocí metody in vitro fertilizace (IVF) s využitím vlastních oocytů. Tento fakt je dán tím, že se antrální folikuly, potenciálně reagující na stimulaci gonadotropiny, vyskytují ve vaječnicích pouze sporadicky, a i tehdy spíše jednotlivě. Z téhož důvodu ve většině případů nepřicházejí v úvahu ani fertilitu zachovávající výkony jako je mražení oocytů nebo embryí. Situace je nadto komplikována sníženou kvalitou oocytů ve smyslu zralosti a morfologie, která byla prokázána u žen se sníženou ovariální rezervou (16).

Proto je v mnoha případech jediným racionálním přístupem ve snaze o graviditu IVF s využitím darovaných oocytů (17). Taková těhotenství jsou ovšem spojena s mírně vyšším výskytem komplikací, které zahrnují hypertenzní poruchy, krvácení v prvním trimestru, vyšší pravděpodobnost císařského řezu a větší riziko intrauterinní růstové restrikce plodu (IUGR) (18). Proto je u těhotných, které využily darovaných oocytů, třeba pečlivého managementu.

Výše uvedené podtrhuje důležitost včasného zachytu symptomů či laboratorních a ultrazvukových markerů, které naznačují budoucí rozvoj POI. Pokud žena vykazuje varovné známky hrozící POI dosud neukončila své reprodukční plány, měla by být neprodleně referována k reprodukčnímu specialistovi ke konzultaci možných kroků k zachování fertility.

Kostní metabolizmus

Estrogenní deficit vede ke zvýšené kostní remodelaci, při které v důsledku aktivace osteoklastů dochází ke zvýšené kostní resorpci. Tímto procesem dochází k redukci kostní denzity, jejíž závažnost odráží délku a hloubku estrogenové deficiencie. Po menopauze dochází k úbytku kostní hmoty o 2-3 % ročně. Zatímco v počátku je úbytek kostní hmoty reverzibilní, postupem času je kostní architektura degradována trvale.

Nízká kostní denzita (low-BMD) je dlouho asymptomatická a projeví se až s odstupem let vznikem fraktur, jejichž nejčastější lokalizací je krček femuru a obratle. Prevalence osteoporózy u žen s POI se pohybuje mezi 8-14 % (19). Stanovení diagnózy a další sledování vývoje low-BMD je prováděno pomocí RTG vyšetření kostní denzitometrie (DXA), které je doporučeno v případech podezření na dlouhodobější estrogenový deficit. Pokud je však diagnóza POI stanovena brzy a je ihned zahájena estrogenní substituce, není přínos denzitometrie jednoznačný. Pokud je počáteční hodnota BMD v normě, další rutinní vyšetření nejsou indikována, v případě abnormálního nálezu je vyšetření opakováno v několikaletých intervalech. Estrogenní substituce v rámci hormonální substituční terapie (HRT) jednoznačně zvyšuje BMD a snižuje riziko fraktur bez ohledu na příčinu POI. Specifická farmakologická léčba osteoporózy, která zahrnuje například terapii bisfosfonáty, ve většině případů není nutná a měla by být zvážena pouze na základě doporučení osteologa. Zvláštní pozornosti je však v případě užívání této medikace třeba u žen, které plánují těhotenství. Faktory životního stylu, které přispívají ke snížení rizika fraktur, jsou vyvážená strava, adekvátní příjem vápníku a vitamínu D, cvičení s důrazem na zatížení, udržování zdravé tělesné hmotnosti a ukončení kouření (10).

Kardiovaskulární systém

Studie dokazují, že ženy s diagnózou POI nesou zvýšené riziko vzniku ischemické choroby srdeční a vyšší mortality z kardiovaskulárních příčin, a to bez ohledu na etiologii POI. Patogenetickým podkladem kardiovaskulární morbidit je endotelová dysfunkce

a aterosklerotické procesy. U žen s POI je často zapařenán méně příznivý lipidový profil, včetně signifikantního zvýšení triacylglyceridů a lehkého snížení HDL cholesterolu. Zvýšená je i prevalence metabolického syndromu obecně. Přestože absolutní kardiovaskulární rizika u žen s POI ve věkové skupině pacientek jsou relativně nízká, ve srovnání se zdravými ženami stejného věku jsou signifikantně vyšší (20).

Hormonální terapie jako součást léčby POI má příznivý vliv na lipidové spektrum, krevní tlak, insulinovou rezistenci i endoteliální funkci. Je doporučeno, aby pacientky s POI byly minimálně v ročních intervalech sledovány, a to zejména stran krevního tlaku, tělesné váhy a kouření. V případě koincidence s dalšími rizikovými faktory lze doplnit vyšetření hladiny plazmatických lipidů, glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu a v případě abnormálních nálezů referovat pacientku ke specialistovi v daném interním oboru. I v tomto případě je důležité, aby pacientky byly povzbuzovány k přijetí pozitivních změn životního stylu, mezi které patří udržování fyzické aktivity, zachování přiměřené tělesné hmotnosti a omezení kouření (21).

Genitourinární atrofie a sexuální zdraví

Prolongovaný hypoestrinismus má za následek řadu nepříjemných příznaků mezi které patří vaginální suchost, iritace, frekventní močení a v některých případech až inkontinence. Pro zmírnění těchto symptomů je možné využití lokální lubrikace, k dosažení pozitivního efektu je však často vhodnější využití lokální HRT. Ta je doporučena v případech, kdy se systémová aplikace HRT prokáže jako nedostatečně účinná. Lokální HRT může být aplikována ve formě vaginálních globulí nebo krému, v zahraničí je dále dostupná v podobě pesaru nebo vaginálního kroužku.

V případě že pacientka i přes adekvátní estrogen-gestagenní substituční terapii udává snížené libido, může u ní být zváženo krátkodobé podávání transdermálního testosteronu, například ve formě náplasti. Rutinní podávání testosteronu však není doporučováno a mělo by být zváženo pouze individuálně (22).

Neurologické funkce

V kontextu POI jsou předmětem pozornosti i dopady na mozkové funkce. Pacientky s POI častěji trpí poruchami spánku, změnami nálad, sníženou koncentrací a celkovou únavou. Je dále prokázáno, že ženy s POI jsou vystaveny vyššímu riziku vzniku demence, Parkinsonovy nemoci a kognitivnímu deficitu, a to zejména v oblasti verbální paměti.

Závěry studií zaměřených na přínos HRT ke zlepšení neurologických funkcí pacientek s POI jsou dosud nekonzistentní. Přesto je HRT pro svůj všeobecný benefit jako součást komplexní léčby doporučena (23).

Kvalita života

POI má svou komplexitou značný dopad na kvalitu života postižených žen. Pacientky s POI jsou prokazatelně vystaveny zvýšenému riziku deprese. Nelze

určit, do jaké míry k jejímu rozvoji přispívají zdravotní dopady a psychická stigmatizace z poruchy vyplývající, nebo primární příčina POI jako taková. Ke stresu a frustraci může významně přispět i neplodnost, která je s diagnózou ve většině případů spojená. Zhoršení sexuálních funkcí v důsledku hypoestrinizmu psychický diskomfort žen dále prohlubuje. Vazomotorické symptomy, jako jsou návaly horka a noční pocení, které menopauzálním ženám samy o sobě působí obtíže, mohou navíc vést k problémům se spánkem. Ty mají následný dopad na náladu, pracovní výkonnost a společenský život ženy.

V rámci zlepšení psychického stavu a kvality života pacientek s POI je třeba zvolit multidisciplinární a holistický přístup. Po korekci hladin estradiolu v rámci HRT mohou být prospěšné různé podpůrné metody, jako je kognitivně-behaviorální terapie (CBT) a tělesné cvičení. Nezbytná je však v první řadě důkladná edukace pacientky o jejím stavu a možnostech léčby (24).

Hormonální substituční terapie (HRT)

Hormonální substituční terapie (HRT) hraje ústřední roli v managementu POI. Ze subjektivního hlediska jsou pro ženy s POI nejčastějším motivačním faktorem pro zahájení léčby vasomotorické příznaky, jako jsou návaly horka a noční pocení. HRT významně snižuje výskyt těchto symptomů, přičemž ke zlepšení dochází již krátce od počátku terapie. Prokázán je i přínos HRT ve smyslu snížení rizika kardiovaskulární mortality, a to jejím pozitivním vlivem na lipidové spektrum, krevní tlak, insulinovou rezistenci a endoteliální funkci. V oblasti kostního zdraví má estrogen substituce rovněž prokazatelně protektivní vliv. Aplikace HRT dále zlepšuje sexuální funkce u pacientek s POI, což přispívá k celkovému zlepšení kvality jejich života (25).

Rizika HRT

Rizika spojená s užíváním HRT u žen s POI byla předmětem mnoha studií a odborné závěry stran bezpečnosti této léčby se postupem času vyvíjely. Významnou obavu dříve u daných pacientek představovalo zvýšení rizika karcinomu prsu, výsledky novějších studií však toto podezření vyvrací (26). Ženy s intaktní dělohou hypoteticky užívající neoponovanou, čistě estrogen substituci jsou vystaveny vyššímu riziku rozvoje hyperplazie a karcinomu endometria. Toto riziko je nicméně efektivně eliminováno začleněním gestagenů do léčebného režimu. Preferovanou volbou je mikronizovaný naturální progesteron. Ten ve srovnání se syntetickými gestageny vykazuje lepší bezpečnostní profil z hlediska kardiovaskulárního zdraví a rizika rakoviny prsu, a dále je popisován jeho účinnější vliv na cílové tkáně, jako jsou například kosti a centrální nervový systém (27).

U pacientek s POI užívajících HRT nebyla prokázána zvýšená incidence cévních mozkových příhod a venózního tromboembolizmu (VTE) ve srovnání s normální populací. Oproti tomu užívání hormonální antikoncepce (HAK) u mladých žen riziko VTE

signifikantně zvyšuje. Důvod spočívá v tom, že HRT ve srovnání s hormonální antikoncepcí obsahuje významně nižší dávky estrogenů a má příznivější vliv na lipidové spektrum a hemostatické faktory. Výsledky studií dále ukazují, že HRT má významnější efekt na zachování kostní denzity ve srovnání s hormonální antikoncepcí (28).

Režim podávání HRT

Klíčovým pro efektivitu léčby a minimalizaci případných rizik je u pacientek s POI vhodný výběr HRT. Vyjma pacientek po prodělané hysterektomii by se vždy mělo jednat o kombinovanou estrogen-gestagen substituci. Stran estrogen substituce je preferován kontinuální režim. Důvodem je prevence návratu vasomotorických symptomů, ke kterému může dojít v důsledku estrogenního deficitu během pill-free intervalu v případě cyklického podávání HRT. Kontinuální užívání kombinované estrogen-progesteronové substituce navíc poskytuje lepší ochranu před vznikem hyperplazie endometria než podávání cyklické.

Výjimkou je substituční léčba dívek s primární amenorrheou a žen před plánovaným embryotransferem, kdy se cyklická aplikace gestagenů jeví jako výhodnější pro normální vývoj endometria (29). Mladší ženy mohou být navíc při kontinuálním režimu HRT náchylnější k intermitentnímu krvácení. Proto může být v těchto případech v rámci prevence spottingu efektivně zavedení nitroděložního tělíska s levonorgestrem (LNG-IUD), které navíc poskytuje i antikoncepční ochranu těm ženám, které si nepřejí otěhotnět.

Stran cesty podání estrogenu existují různé účinné formy, včetně perorálních, transdermálních (náplasti, spreje, krémy) a vaginálních (globule, gely, kroužky, pesary). Vzhledem k absenci first-pass efektu se jiné, než perorální cesty jeví jako mírně výhodnější. Při výběru konkrétního preparátu by však měl být kladen důraz především na preference pacientky pro zajištění compliance.

Analogicky i vaginální nebo transdermální forma aplikace progesteronu je mírně výhodnější ve srovnání s jeho perorálním užíváním. Vaginální podání umožňuje přímou absorpci progesteronu jak do systémového oběhu, tak do děložního endometria. Dále vykazuje méně nežádoucích účinků, jako jsou například nevolnosti, změny nálad a ospalost, a vede tedy k lepší compliance (30). Jak již bylo zmíněno, progesteron lze také aplikovat prostřednictvím LNG-IUD. Intramuskulární aplikace gestagenů není v této indikaci příliš běžnou.

Stran dávkování je doporučeno podávat minimální účinné dávky estrogenu k dosažení ideálního rozmezí krevní hladiny estradiolu 50-100 pg/ml, což odpovídá fyziologickým hladinám žen s normálními menstruačními cykly. Těchto hladin lze dosáhnout denním podáváním 100 µg estradiolu transdermálně nebo 2 mg perorálně. Optimální dávkování mikroni-

zovaného progesteronu je 200 mg denně, a to bez ohledu na perorální nebo vaginální aplikaci (31). Rutinní monitorování krevních hladin těchto hormonů však není doporučeno.

Délka léčby by měla korespondovat s průměrným věkem nástupu menopauzy, tedy trvat přibližně do 50 let věku pacientky. Tento přístup umožňuje pacientkám s POI dosáhnout maximálního přínosu léčby při současné minimalizaci potenciálních rizik (25).

Tab. 2 Systémové ERT dostupné v ČR

| Aplikační forma | Dostupný přípravek |
|-----------------------|--|
| Perorální tablety | Estrofem, 2 mg - 1x denně |
| Transdermální náplast | Estrahexal, 50 mcg/24 hod - 2x týdně |
| Transdermální gel | Estradiol Besins, 0,75 mg - 1x denně Oestrogel, 0,6 mg - 1x denně |
| Transdermální spray | Lenzetto, 1,53 mg - 1x denně |

Tab. 3 Lokální ERT dostupné v ČR

| Aplikační forma | Dostupný přípravek |
|-------------------|----------------------------|
| Vaginální globule | Ovestin, 0,5 mg – 1x denně |
| Vaginální krém | Ovestin, 1 mg/g – 1x denně |

Tab. 4 Gestagenní složka HRT dostupná v ČR

| Aplikační forma | Dostupný přípravek |
|----------------------------------|---|
| Perorální tobolka | Gynprodyl, 200 mg - 1x denně |
| Vaginální tobolka | Progesteron Besins, 200 mg - 1x denně |
| Vaginální nebo perorální tobolka | Utrogestan, 100 mg – 2x denně |
| Intrauterinní inzert | Mirena, 52 mg; Kyleena, 19,5 mg; Jaydess, 13,5 mg |

HRT u vybraných specifických populací

Kompletní výčet kontraindikací HRT přesahuje rámec tohoto textu. Je však nutné zdůraznit, že v rámci hormonální substituční terapie žen s POI je vždy důležité zvážit specifický zdravotní kontext a případné komorbidity každé pacientky.

HRT je obvykle kontraindikována u žen s historií karcinomu prsu, ale může být vhodná pro nositelky BRCA 1/2 mutace po profylaktické oboustranné adnexektomii (32). U žen s myomy nebo endometriózou, které mohou trpět iatrogenní POI v důsledku chirurgických zákroků indikovaných právě pro tyto diagnózy, není HRT obecně kontraindikována. Pro pacientky s migrénami, zejména doprovázenými aurou, je vhodnější transdermální podání HRT. Toto platí i pro pacientky s hypertenzí nebo historií VTE, kdy je ovšem vždy nutná konzultace s hematologem před zahájením terapie (33).

Diskuze

Předčasná ovariální insuficience (POI) svými mnohostranně negativními zdravotními dopady představuje výrazný zásah do života pacientek. Pokud dojde k včasnému stanovení diagnózy a je neprodleně indikována HRT, většina symptomů v krátké době vymizí. Pokud obtíže neodezní zcela, k pozitivnímu výsledku může přispět změna aplikační formy HRT. HRT dále hraje roli v prevenci dlouhodobých komplikací, jakými jsou fraktury na podkladě osteoporózy nebo

vyšší kardiovaskulární morbidita. Limitem léčby však může být compliance pacientky. I z tohoto důvodu je obzvláště důležitá důkladná edukace pacientky a v případě nevyhovující formy HRT optimalizace léčebného schématu.

Z definice POI plyne, že postiženými jsou mladé ženy do 40 let věku. Proto u vysokého procenta pacientek nedojde před stanovením diagnózy k naplnění reprodukčních plánů. Často nejvýznamnějším aspektem POI je tedy právě subfertilita nebo sterilita. Ztráta reprodukční funkce je ve většině případů ireverzibilní, a proto je mnohdy jedinou cestou k úspěšné graviditě metoda IVF s darovanými oocyty. I z tohoto důvodu by měl být v gynekologické praxi kladen důraz na důsledné vyšetření jinak nevysvětlených poruch menstruačního cyklu, obzvláště pokud jsou provázeny známkami hypoestrinismu. Prostým vyšetřením hormonálního profilu lze v takovém případě odhalit elevaci FSH nebo pokles AMH, byť ne nutně splňující diagnostická kritéria POI.

V klinické praxi však není výjimkou, že progredující ústup ovariální rezervy je po léta maskován užíváním HAK, která byla primárně indikována právě pro poruchu menstruačního cyklu. V důsledku může dojít k definitivní ztrátě příležitosti, kdy žena mohla učinit maximum pro naplnění svých reprodukčních plánů. Sterilita v kombinaci se stigmatem, které tuto diagnózu často provází, představuje pro ženy význam-

nou psychickou zátěží. Proto je nutné diagnózu a její důsledky komunikovat s pacientkou srozumitelně, ale i empaticky.

Péče o ženy s POI je multidisciplinární. V ideálním případě má, mimo nenahraditelnou funkci ambulantního gynekologa, zahrnovat i pomoc specialistů z dalších oblastí, jako je genetika, endokrinologie, kostní zdraví a psychologie. Přestože pokročilé diagnostické metody pravděpodobně brzy umožní odhalení dosud nerozpoznaných příčin POI, kauzální léčba je velmi vzdálená. Cílem článku je proto rozšířit povědomí o této klinické jednotce, a tak zvýšit šanci žen s POI na včasnou a správnou péči.

Závěr

V závěru lze konstatovat, že předčasná ovariální insuficience (POI) je komplexní onemocnění, které vyžaduje individuální přístup v diagnostice i léčbě. Etiologie POI zahrnuje genetické, autoimunitní, iatrogenní a infekční faktory, přičemž mnohé případy zůstávají nejasné. Hlavním pilířem léčby je hormonální substituční terapie (HRT), která má zásadní význam pro zlepšení kvality života pacientek, předcházení dlouhodobým komplikacím a zlepšení celkového zdravotního stavu. POI je onemocnění s významnými reprodukčními, endokrinními, kardiovaskulárními a psychosociálními dopady, a proto je důležitý multidisciplinární přístup k péči o tyto pacientky.

Literatura

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604-606
2. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199-206
3. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril.* 1990 May;53(5):804-10
4. Arinkan SA, Gunacti M. Factors influencing age at natural menopause. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Mar;47(3):913-920
5. Barros F, Carvalho F, Barros A, Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J.* 2020 Jun 4;5(3):e62
6. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 pre-mutation and reproduction. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):456-65
7. Vichinsartvichai P. Primary ovarian insufficiency associated with autosomal abnormalities: from chromosome to genome-wide and beyond. *Menopause.* 2016 Jul;23(7):806-15
8. Domniz N, Meiorow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Oct;60:42-55
9. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 2005;11(4):391-410
10. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst S, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926-937
11. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lum-sden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2023 May 2;29(3):327-346
12. Desongnis S, Robin G, Dewailly D, Pigny P, Cateau-Jonard S. AMH assessment five or more years after an initially low AMH level. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan;256:70-74
13. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shawker TH, Merino MJ. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Nov;79(5):1470-5
14. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, Qin Y. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:601752
15. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483-92
16. Scantamburlo VM, von Linsingen R, Ribas Centa LJ, Dal Toso KF, Scaraboto D, Araujo Junior E, Kulak Junior J. Association between decreased ovarian reserve and poor oocyte quality. *Obstet Gynecol Sci.* 2021 Nov;64(6):532-539
17. Baker V. Life plans and family-building options for women with primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med.* 2011;29(4):362-372
18. Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, Polyzos NP, De Vos M, Verheyen G, Camus M, Devroey P. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:42
19. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulong J, Courtillot C, Matuchansky C, Badachi Y, Fortin A, Paniel B, Lecuru F, Lefrere-Belda MA, Constan-cis E, Thibault E, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Misrahi M, Kuttann F, Touraine P; POF-GIS Study Group. Phenotyping and genetic studies of 357

- consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):179-187
20. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421187681
21. Blümel JE, Mezones-Holguín E, Chedraui P, Soto-Becerra P, Arteaga E, Vallejo MS. Is premature ovarian insufficiency associated with mortality? A three-decade follow-up cohort. *Maturitas*. 2022;163:82-87
22. Bueno de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2011;18(3):262-266
23. Sochocka M, Karska J, Pszczołowska M, Ochnik M, Fułek M, Fułek K, Kurpas D, Chojdak-Lukasiewicz J, Rosner-Tenerowicz A, Leszek J. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 31;24(7):6566
24. Singer D. Managing the psychological sequelae of POI. *Post Reprod Health*. 2019 Sep;25(3):150-155
25. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1588-1599
26. Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, Xiang YB, Ji BT, Yu T, Zheng W, Shu XO. Impact of Premature Ovarian Failure on Mortality and Morbidity among Chinese Women. *PLoS One*. 2014;9(3):e89597
27. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH, Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):707-14
28. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD004143
29. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ, Walker J, Bath LE, Kelnar CJ, Wallace WH, Critchley HO. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod*. 2012;27(4):1130-1138
30. Pirimoglu ZM, Ozyapi AG, Kars B, Buyukbayrak EE, Solak Y, Karsidag AY, Unal O, Turan MC. Comparing the effects of intrauterine progestin system and oral progestin on health-related quality of life and Kupperman index in hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1376-1381
31. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14
32. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):2035-2045
33. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001;38(2):157-163