



PODRECZNIK KLINICZNY

TERAPIA HORMONALNA

Wiarygodne dowody dla lekarzy praktykow

Wydanie 1 · dostęp cyfrowy

MENOPAUZA

ANDROPAUZA

TARCZYCA

BEZPIECZENSTWO

DOWODY

Material edukacyjny dla profesjonalistow ochrony zdrowia

Spis treści

01 · Fizjologia osi podwzgórze-przysadka-gonady	4
02 · Zasady ogólne kwalifikacji do terapii hormonalnej	6
03 · Ocena wyjściowa i badania przed rozpoczęciem terapii	8
04 · Formy podania hormonów i ich znaczenie kliniczne	10
05 · Interpretacja badań hormonalnych -- pułapki praktyczne	12
06 · Fizjologia menopauzy i objawy wypadowe	15
07 · Wskazania i przeciwwskazania do HTM	17
08 · Schematy estrogenowo-progestagenowe	19
09 · Ryzyko sercowo-naczyniowe i hipoteza czasu okna terapeutycznego	21
10 · Ryzyko raka piersi i macicy -- co mówią dane	23
11 · Hipogonadyzm późno ujawniający się u mężczyzn -- definicja i kontrowersje	26
12 · Diagnostyka niedoboru testosteronu	28
13 · Formy podania testosteronu i dawkowanie	30
14 · Monitorowanie bezpieczeństwa terapii testosteronem	32
15 · Kontrowersje: serce, prostata i płodność	34
16 · Niedoczynność tarczycy -- zasady substytucji lewotyroksyną	37
17 · Subkliniczna niedoczynność tarczycy -- kiedy leczyć	39
18 · DHEA i inne hormony przeciwstarzeniowe -- ocena dowodów	41
19 · Terapia hormonalna a ryzyko zakrzepowo-zatorowe	43
20 · Karta praktyczna, dokumentacja i piśmiennictwo	45



BLOK I

PODSTAWY I ZASADY OGÓLNE

- 01 Fizjologia osi podwzgórze-przysadka-gonady
- 02 Zasady ogólne kwalifikacji do terapii hormonalnej
- 03 Ocena wyjściowa i badania przed rozpoczęciem terapii
- 04 Formy podania hormonów i ich znaczenie kliniczne
- 05 Interpretacja badań hormonalnych -- pułapki praktyczne

BLOK I - PODSTAWY I ZASADY OGÓLNE

01 · Fizjologia osi podwzgórze-przysadka-gonady

Zrozumienie prawidłowej fizjologii osi podwzgórze-przysadka-gonady jest niezbędne do racjonalnej interpretacji zaburzeń hormonalnych i planowania terapii zastępczej.

Regulacja hormonalna u kobiet

Podwzgórze uwalnia hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH) w sposób pulsacyjny, stymulując przysadkę do wydzielania hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH), które z kolei regulują cykliczne wydzielanie estrogenów i progesteronu przez jajniki. Ta oś podlega ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu -- spadek stężenia estrogenów w okresie okołomenopauzalnym prowadzi do kompensacyjnego wzrostu FSH, co wykorzystuje się diagnostycznie.

Regulacja hormonalna u mężczyzn

Analogicznie, LH stymuluje komórki Leydiga jądra do produkcji testosteronu, natomiast FSH wspiera czynność komórek Sertolego niezbędną dla spermatogenezy. Stężenie testosteronu u mężczyzn wykazuje rytm dobowy, z najwyższymi wartościami w godzinach porannych, co ma bezpośrednie znaczenie dla interpretacji wyników badań opisanej w rozdziale 5.

Zmiany związane z wiekiem

Zmiana fizjologiczna	Konsekwencja kliniczna
Wyczerpanie puli pęcherzyków jajnikowych (kobiety)	Menopauza -- trwałe ustanie miesiączkowania
Stopniowy spadek czynności komórek Leydiga (mężczyźni)	Stopniowy, łagodniejszy spadek testosteronu, nie "męska menopauza" w ścisłym znaczeniu
Zmniejszona wrażliwość tkanek obwodowych na hormony tarczycy	Częstsza subkliniczna niedoczynność tarczycy w populacji starszej

Dlaczego ta fizjologia ma znaczenie kliniczne

Zrozumienie, że spadek hormonów płciowych u kobiet w okresie menopauzy jest zdarzeniem stosunkowo nagłym i uniwersalnym, podczas gdy spadek testosteronu u mężczyzn jest zwykle stopniowy, częściowy i o zmiennym nasileniu między osobnikami, tłumaczy, dlaczego podejście diagnostyczne i terapeutyczne różni się istotnie między tymi dwiema sytuacjami, jak zostanie rozwinięte w blokach II i III.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Oś podwzgórze-przysadka-gonady reguluje wydzielanie hormonów płciowych poprzez pulsacyjne uwalnianie GnRH oraz FSH i LH.
- Wzrost FSH w odpowiedzi na spadek estrogenów jest podstawą diagnostyki menopauzy.
- Spadek testosteronu u mężczyzn jest zwykle stopniowy i częściowy, w przeciwieństwie do względnie nagłej menopauzy u kobiet.

BLOK I - PODSTAWY I ZASADY OGÓLNE

02 · Zasady ogólne kwalifikacji do terapii hormonalnej

Niezależnie od konkretnego rodzaju terapii hormonalnej, kilka zasad ogólnych powinno kierować procesem kwalifikacji pacjenta.

Zasada leczenia objawów, nie samych wyników badań

Decyzja o rozpoczęciu terapii hormonalnej powinna opierać się przede wszystkim na obecności klinicznie istotnych objawów niedoboru hormonalnego, a nie wyłącznie na wyniku badania laboratoryjnego odbiegającym od zakresu referencyjnego. Leczenie bezobjawowego pacjenta wyłącznie na podstawie granicznego wyniku laboratoryjnego jest częstym błędem prowadzącym do niepotrzebnej ekspozycji na ryzyko terapii.

Indywidualizacja bilansu korzyści i ryzyka

Każda decyzja o terapii hormonalnej wymaga indywidualnego zważenia oczekiwanych korzyści (złagodzenie objawów, poprawa jakości życia, w niektórych sytuacjach profilaktyka odległych powikłań) wobec udokumentowanego ryzyka, które różni się w zależności od wieku pacjenta, czasu od wystąpienia niedoboru hormonalnego, chorób współistniejących oraz wybranej formy i drogi podania hormonu.

Świadoma zgoda oparta na rzetelnej informacji

Pacjent powinien otrzymać zrozumiałą informację o oczekiwanych korzyściach, znanym ryzyku, alternatywach niehormonalnych oraz o obszarach, w których dowody naukowe pozostają niepewne lub ewoluują -- szczególnie istotne w obszarach kontrowersyjnych omówionych w rozdziałach 9, 10 i 15.

Zasada regularnej ponownej oceny

Terapia hormonalna nie powinna być traktowana jako decyzja podjęta raz na zawsze -- wskazania, dawkowanie i sam fakt kontynuacji leczenia powinny być regularnie poddawane ponownej ocenie, zwykle co 6-12 miesięcy, z uwzględnieniem zmieniającego się profilu ryzyka pacjenta wraz z wiekiem oraz nowych danych naukowych.

Częsty błąd kliniczny

Rozpoczynanie terapii hormonalnej wyłącznie na życzenie pacjenta lub na podstawie pojedynczego granicznego wyniku laboratoryjnego, bez systematycznej oceny objawów, przeciwwskazań i indywidualnego profilu ryzyka, naraża pacjenta na niepotrzebne ryzyko bez proporcjonalnej korzyści.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Decyzja o terapii hormonalnej powinna opierać się na objawach klinicznych, nie wyłącznie na wynikach laboratoryjnych.
- Bilans korzyści i ryzyka musi być indywidualizowany dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem wieku i chorób współistniejących.
- Regularna ponowna ocena wskazań do kontynuacji terapii jest obowiązkowym elementem odpowiedzialnej praktyki.

BLOK I - PODSTAWY I ZASADY OGÓLNE

03 · Ocena wyjściowa i badania przed rozpoczęciem terapii

Systematyczna ocena wyjściowa przed rozpoczęciem jakiejkolwiek terapii hormonalnej pozwala wykluczyć przeciwwskazania i ustalić punkt odniesienia do przyszłego monitorowania.

Elementy wywiadu obowiązkowe przed terapią hormonalną

- Osobista i rodzinna historia chorób sercowo-naczyniowych, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz nowotworów hormonozależnych.
- Historia chorób wątroby, ze względu na metabolizm większości hormonów steroidowych.
- Aktualne i planowane stosowanie innych leków, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych interakcji.
- U kobiet: data ostatniej miesiączki, historia miesiączkowania, historia położnicza.
- U mężczyzn: objawy sugerujące łagodny rozrost gruczołu krokowego oraz historia raka gruczołu krokowego w rodzinie.

Badania podstawowe wspólne dla większości terapii hormonalnych

Badanie	Cel
Morfologia krwi	Ocena wyjściowa, wykluczenie nieprawidłowości wymagających dalszej diagnostyki
Profil lipidowy	Punkt odniesienia, istotny przy terapii estrogenowej i testosteronowej
Czynność wątroby	Wykluczenie przeciwwskazań metabolicznych
Ciepłota ciała i BMI	Ocena wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego

Badania swoiste dla konkretnej terapii

Poza panelem podstawowym, każdy rodzaj terapii hormonalnej wymaga dodatkowych, swoistych badań omówionych szczegółowo w odpowiednich blokach -- w tym mammografii i oceny endometrium przed HTM (blok II), badania per rectum i oceny antygenu swoistego dla gruczołu krokowego przed terapią testosteronem (blok III) oraz oceny przeciwciał przeciwgruczołowych przy podejrzeniu autoimmunologicznego podłoża niedoczynności tarczycy (blok IV).

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Wywiad musi obejmować historię chorób sercowo-naczyniowych, zakrzepowo-zatorowych i nowotworów hormonozależnych.
- Panel podstawowy (morfologia, lipidogram, czynność wątroby, ciśnienie, BMI) jest wspólny dla większości terapii hormonalnych.
- Badania swoiste różnią się w zależności od planowanej terapii i zostały omówione w odpowiednich blokach tematycznych.

BLOK I - PODSTAWY I ZASADY OGÓLNE

04 · Formy podania hormonów i ich znaczenie kliniczne

Wybór drogi podania hormonu ma istotny wpływ na profil bezpieczeństwa terapii, niezależnie od samej substancji czynnej.

Droga doustna

Hormony podawane doustnie przechodzą efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, co zwiększa produkcję czynników krzepnięcia i białek wiążących, wiążąc się z wyższym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z drogami omijającymi ten efekt, co ma szczególne znaczenie przy estrogenowej terapii menopauzalnej omówionej w rozdziale 9.

Droga przezskórna

Plastry, żełe i spraye omijają efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, co wiąże się z niższym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych przy estrogenach oraz bardziej stabilnym profilem stężenia hormonu w porównaniu z niektórymi formami doustnymi. Droga ta jest dziś często preferowana, szczególnie u pacjentek z podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym.

Iniekcje i implanty

Forma	Zastosowanie	Uwaga praktyczna
Iniekcje domięśniowe długodziałające	Testosteron, niektóre progestageny	Wahania stężenia między dawkami
Implanty podskórne	Testosteron	Stabilne uwalnianie przez kilka miesięcy, wymaga drobnego zabiegu
Systemy wewnątrzmaciczne	Progestageny (ochrona endometrium)	Lokalne działanie z minimalną ekspozycją ogólnoustrojową

Jak wybór drogi podania wpływa na decyzję kliniczną

U pacjentki z podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, ale silnymi wskazaniami do terapii estrogenowej, wybór drogi przezskórnej zamiast doustnej może być decydującym czynnikiem umożliwiającym bezpieczne wdrożenie terapii, którą w formie doustnej należałoby odradzić. Ta zasada -- że droga podania modyfikuje profil ryzyka niezależnie od samej substancji -- jest jedną z najważniejszych praktycznych lekcji nowoczesnej terapii hormonalnej.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Droga doustna wiąże się z wyższym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym niż droga przezskórna, ze względu na efekt pierwszego przejścia.
- Droga przezskórna jest często preferowana u pacjentek z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub zakrzepowym.
- Wybór drogi podania jest niezależnym czynnikiem modyfikującym bezpieczeństwo terapii, nie tylko kwestią wygody.

BLOK I - PODSTAWY I ZASADY OGÓLNE

05 • Interpretacja badań hormonalnych -- pułapki praktyczne

Nieprawidłowa interpretacja badań hormonalnych jest częstą przyczyną zarówno niepotrzebnego leczenia, jak i pominięcia rzeczywistego niedoboru.

Zmienność dobową i sytuacyjną

Stężenie testosteronu u mężczyzn wykazuje istotną zmienność dobową, z najwyższymi wartościami rano -- badanie wykonane w tej porze dnia jest standardem, a wynik z popołudnia może fałszywie sugerować niedobór. Podobnie, ostra choroba, znaczny stres czy niedawny wysiłek fizyczny mogą przejściowo obniżać stężenie testosteronu, co uzasadnia potwierdzenie nieprawidłowego wyniku powtórным badaniem w stabilnych warunkach klinicznych.

Znaczenie białek wiążących

Większość hormonów steroidowych krąży we krwi w znacznej części związana z białkami wiążącymi (np. globuliną wiążącą hormony płciowe, SHBG), a tylko frakcja wolna jest biologicznie aktywna. Stany zmieniające stężenie SHBG (otyłość, niedoczynność tarczycy, niektóre leki) mogą prowadzić do mylącej interpretacji stężenia całkowitego hormonu bez uwzględnienia frakcji wolnej lub biodostępnej.

Interpretacja FSH i LH w okresie okołomenopauzalnym

W okresie okołomenopauzalnym stężenia FSH i LH mogą wykazywać znaczną zmienność między cyklami, co ogranicza wartość diagnostyczną pojedynczego oznaczenia -- rozpoznanie menopauzy opiera się przede wszystkim na obrazie klinicznym (dwanaście kolejnych miesięcy bez miesiączki) i wieku pacjentki, a nie na pojedynczym wyniku hormonalnym, z wyjątkiem sytuacji nietypowych (np. podejrzenie przedwczesnej niewydolności jajników).

Pułapka częsta w praktyce

Leczenie pojedynczego, granicznie niskiego wyniku testosteronu u bezobjawowego mężczyzny, bez potwierdzenia powtórным badaniem porannym i bez oceny stężenia SHBG, jest częstą przyczyną niepotrzebnego rozpoczęcia terapii testosteronem, omówionej szerzej w bloku III.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Testosteron powinien być oznaczany rano i potwierdzany powtórным badaniem przed rozpoznaniem niedoboru.
- Stężenie SHBG wpływa na interpretację wyniku całkowitego hormonu i powinno być uwzględnione w niejasnych przypadkach.
- Rozpoznanie menopauzy opiera się głównie na obrazie klinicznym, nie na pojedynczym wyniku FSH.



BLOK II

HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZALNA

- 06 Fizjologia menopauzy i objawy wypadowe
- 07 Wskazania i przeciwwskazania do HTM
- 08 Schematy estrogenowo-progestagenowe
- 09 Ryzyko sercowo-naczyniowe i hipoteza czasu okna terapeutycznego
- 10 Ryzyko raka piersi i macicy -- co mówią dane

BLOK II - HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZALNA

06 · Fizjologia menopauzy i objawy wypadowe

Menopauza jest naturalnym, uniwersalnym etapem życia kobiety, ale jej objawy mogą istotnie wpływać na jakość życia i funkcjonowanie codzienne.

Definicja i etapy

Menopauza definiowana jest retrospektywnie jako dwanaście kolejnych miesięcy bez miesiączki, wynikające z trwałego wyczerpania czynności jajników, ze średnim wiekiem wystąpienia około 51 lat. Okres poprzedzający, charakteryzujący się nieregularnymi cyklami i wahaniami hormonalnymi, określany jest jako perimenopauza i może trwać kilka lat.

Objawy naczynioruchowe

Uderzenia gorąca i nocne poty, określane łącznie jako objawy naczynioruchowe, dotyczą większości kobiet w okresie okołomenopauzalnym i są najczęstszym wskazaniem do rozważenia hormonalnej terapii menopauzalnej (HTM). Nasilenie i czas trwania tych objawów są bardzo zmienne między kobietami, u części utrzymując się przez ponad dziesięć lat.

Inne objawy okresu okołomenopauzalnego

- Zespół moczowo-płciowy menopauzy: suchość pochwy, dyspareunia, nawracające infekcje dróg moczowych.
- Zaburzenia snu, częściowo wtórne do nocnych potów, częściowo niezależne.
- Zmiany nastroju i drażliwość, choć związek przyczynowy z samą menopauzą pozostaje przedmiotem dyskusji.
- Przyspieszona utrata masy kostnej po ustaniu ochronnego działania estrogenów.

Znaczenie rozpoznania etapu menopauzy dla decyzji terapeutycznej

Jak zostanie rozwinięte w rozdziale 9, czas, jaki upłynął od menopauzy do rozpoczęcia terapii hormonalnej, ma istotne znaczenie dla profilu ryzyka sercowo-naczyniowego -- co czyni precyzyjne określenie etapu menopauzalnego pacjentki (perimenopauza, wczesna

czy późna menopauza) elementem niezbędnym do podjęcia świadomej decyzji terapeutycznej.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Menopauza jest rozpoznawana retrospektywnie po dwunastu miesiącach bez miesiączki, ze średnim wiekiem około 51 lat.
- Objawy naczynioruchowe są najczęstszym wskazaniem do rozważenia HTM, o bardzo zmiennym czasie trwania.
- Precyzyjne określenie etapu menopauzalnego ma bezpośrednie znaczenie dla oceny ryzyka terapii, omówionej w rozdziale 9.

BLOK II - HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZALNA

07 • Wskazania i przeciwwskazania do HTM

Rzetelna kwalifikacja do hormonalnej terapii menopauzalnej wymaga jasnego rozróżnienia między wskazaniami udokumentowanymi a bezwzględnymi i względnymi przeciwwskazaniami.

Główne wskazania udokumentowane

- Umiarkowane do ciężkich objawy naczynioruchowe istotnie wpływające na jakość życia.
- Zespół moczowo-płciowy menopauzy, choć w tym wskazaniu często wystarczająca jest terapia miejscowa o minimalnej ekspozycji ogólnoustrojowej.
- Profilaktyka utraty masy kostnej u kobiet z podwyższonym ryzykiem złamań, szczególnie przy jednoczesnych objawach naczynioruchowych.
- Przedwczesna niewydolność jajników lub wczesna menopauza (przed 45 rokiem życia), gdzie terapia hormonalna do wieku naturalnej menopauzy jest zwykle zalecana ze względu na przedłużoną ekspozycję na niedobór estrogenów.

Bezwzględne przeciwwskazania

Przeciwwskazanie	Uzasadnienie
Przebyty lub aktywny rak piersi	Potencjalny hormonozależny wzrost nowotworu
Niewyjaśnione krwawienie z dróg rodnych	Konieczność wykluczenia patologii endometrium przed leczeniem
Aktywna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Ryzyko nasilenia przy terapii doustnej
Aktywna choroba wątroby	Zaburzony metabolizm hormonów steroidowych
Przebyty udar mózgu lub zawał serca	Podwyższone ryzyko nawrotu incydentu sercowo-naczyniowego

Przeciwwskazania względne wymagające indywidualnej oceny

Migrena z aurą, kontrolowane nadciśnienie tętnicze, otyłość oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi wymagają indywidualnego zważenia ryzyka i korzyści, często z preferencją dla drogi przezskórnej opisanej w rozdziale 4 zamiast doustnej, w celu zminimalizowania dodatkowego ryzyka.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Objawy naczynioruchowe umiarkowane do ciężkich pozostają głównym, najlepiej udokumentowanym wskazaniem do HTM.
- Przebyty rak piersi, aktywna choroba zakrzepowo-zatorowa i niewyjaśnione krwawienie są bezwzględnymi przeciwwskazaniami.
- Przy przeciwwskazaniach względnych droga przezskórna często pozwala bezpieczniej zrealizować wskazanie kliniczne.

BLOK II - HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZALNA

08 · Schematy estrogenowo-progestagenowe

Wybór odpowiedniego schematu HTM zależy przede wszystkim od tego, czy pacjentka posiada macicę, co determinuje konieczność ochrony endometrium progestagenem.

Zasada ochrony endometrium

U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie samego estrogenu bez przeciwwagi progestagenu prowadzi do niekontrolowanego rozrostu endometrium i istotnie zwiększonego ryzyka raka endometrium -- dlatego progestagen musi być dołączony do schematu u wszystkich kobiet z macicą, niezależnie od drogi podania estrogenu. U kobiet po histerektomii można stosować sam estrogen (terapia estrogenowa, ET), bez konieczności dodawania progestagenu.

Schematy sekwencyjne a ciągle złożone

Schemat	Opis	Typowa grupa docelowa
Sekwencyjny	Estrogen codziennie, progestagen dodawany cyklicznie przez 12-14 dni	Kobiety w perimenopauzie, chcące zachować regularne krwawienia
Ciągły złożony	Estrogen i progestagen podawane codziennie bez przerwy	Kobiety po menopauzie, preferujące brak krwawień
Terapia miejscowa (dopochwowa)	Niska dawka estrogenu działająca miejscowo	Izolowane objawy zespołu moczowo-płciowego, minimalna ekspozycja ogólnoustrojowa

Wybór progestagenu

Różne progestageny różnią się profilem receptorowym i mogą wpływać odmiennie na ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko raka piersi, co jest przedmiotem aktywnych badań -- mikronizowany progesteron bywa opisywany jako mający potencjalnie korzystniejszy profil metaboliczny w porównaniu z niektórymi syntetycznymi progestagenami, choć

dowody bezpośrednio porównujące długoterminowe punkty końcowe między progestagenami pozostają ograniczone.

Krwawienia w trakcie terapii

Nieregularne krwawienia w pierwszych miesiącach schematu ciągłego złożonego są częste i zwykle ustępują samoistnie w ciągu 6-12 miesięcy. Krwawienie pojawiające się po okresie braku krwawień w schemacie ciągłym, lub utrzymujące się poza oczekiwany okres adaptacji, wymaga zawsze oceny endometrium w celu wykluczenia patologii, a nie wyłącznie zmiany schematu terapii.

Zasada bezwzględna

Progestagen musi być zawsze dołączony do estrogenu u kobiety z zachowaną macicą -- pominięcie tej zasady, nawet przy dobrej kontroli objawów naczynioruchowych, naraża pacjentkę na istotnie zwiększone ryzyko raka endometrium.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Progestagen jest obowiązkowy u kobiet z zachowaną macicą, niezależnie od drogi podania estrogenu.
- Schemat sekwencyjny zachowuje regularne krwawienia, schemat ciągły złożony dąży do ich braku.
- Nietypowe krwawienie w trakcie terapii zawsze wymaga oceny endometrium, nie tylko zmiany schematu.

BLOK II - HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZALNA

09 · Ryzyko sercowo-naczyniowe i hipoteza czasu okna terapeutycznego

Interpretacja ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z HTM ewoluowała istotnie od czasu publikacji pierwszych wyników badania Women's Health Initiative, a zrozumienie tej ewolucji jest kluczowe dla rzetelnego doradztwa pacjentkom.

Badanie Women's Health Initiative -- kontekst historyczny

Publikacja pierwszych wyników badania Women's Health Initiative na początku lat dwutysięcznych wykazała zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej HTM, co doprowadziło do gwałtownego spadku stosowania tej terapii na całym świecie. Późniejsze analizy podgrup ujawniły jednak, że średni wiek uczestniczek badania w momencie rozpoczęcia terapii wynosił znacznie powyżej typowego wieku menopauzy, co miało istotne znaczenie dla interpretacji wyników.

Hipoteza czasu okna terapeutycznego (timing hypothesis)

Kolejne analizy oraz nowsze badania wskazują, że ryzyko sercowo-naczyniowe związane z HTM różni się istotnie w zależności od czasu, jaki upłynął od menopauzy do rozpoczęcia terapii -- rozpoczęcie HTM w ciągu pierwszych dziesięciu lat od menopauzy lub przed 60 rokiem życia wiąże się z korzystniejszym lub neutralnym profilem ryzyka sercowo-naczyniowego, podczas gdy rozpoczęcie terapii znacznie później może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem.

Moment rozpoczęcia HTM	Ogólny profil ryzyka sercowo-naczyniowego
W ciągu 10 lat od menopauzy lub przed 60 rokiem życia	Neutralny lub potencjalnie korzystny
Powyżej 10-20 lat od menopauzy lub po 60 roku życia	Możliwe zwiększone ryzyko, wymaga ostrożniejszej kwalifikacji

Praktyczne znaczenie dla kwalifikacji pacjentki

Ta ewolucja wiedzy tłumaczy, dlaczego współczesne wytyczne towarzystw naukowych zajmujących się menopauzą rekomendują rozważenie HTM przede wszystkim u kobiet

stosunkowo niedawno po menopauzie, z umiarkowanymi do ciężkich objawami, a nie automatyczne odradzanie terapii u wszystkich kobiet niezależnie od wieku i czasu od menopauzy, jak miało to miejsce bezpośrednio po pierwszych publikacjach WHI.

Jak rozmawiać z pacjentką o tej ewolucji wiedzy

"Wcześniejsze obawy dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego tej terapii wynikały częściowo z badania, w którym większość uczestniczek rozpoczynała leczenie znacznie później po menopauzie niż jest to typowe w praktyce klinicznej. U kobiet rozpoczynających terapię wkrótce po menopauzie, tak jak w Pani przypadku, profil ryzyka sercowo-naczyniowego wygląda inaczej."

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Pierwsze wyniki WHI wykazały zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, ale w populacji znacznie starszej niż typowa dla rozpoczęcia HTM.
- Hipoteza czasu okna terapeutycznego wskazuje na korzystniejszy profil ryzyka przy rozpoczęciu terapii blisko menopauzy.
- Współczesne wytyczne rekomendują HTM przede wszystkim u kobiet niedawno po menopauzie z istotnymi objawami.

BLOK II - HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZALNA

10 · Ryzyko raka piersi i macicy -- co mówią dane

Ryzyko onkologiczne związane z HTM jest jednym z najczęściej poruszanych tematów w rozmowie z pacjentkami i wymaga precyzyjnego, niewyolbrzymionego przedstawienia dostępnych danych.

Ryzyko raka piersi

Dane z badania WHI oraz kolejnych analiz wskazują na niewielkie zwiększenie ryzyka raka piersi przy terapii złożonej estrogenowo-progestagenowej stosowanej dłużej niż 3-5 lat, podczas gdy terapia samym estrogenem (u kobiet po histerektomii) w tym samym badaniu nie wykazała zwiększonego ryzyka, a w niektórych analizach wiązała się nawet z jego obniżeniem. Bezwzględne zwiększenie ryzyka w populacji jest niewielkie i powinno być przedstawiane pacjentce w kategoriach bezwzględnych, nie tylko względnych, aby uniknąć nieproporcjonalnego postrzegania zagrożenia.

Znaczenie rodzaju progestagenu

Niektóre analizy sugerują różnice w ryzyku raka piersi między różnymi progestagenami stosowanymi w terapii złożonej, z mikronizowanym progesteronem opisywanym w części badań obserwacyjnych jako potencjalnie wiążącym się z niższym ryzykiem w porównaniu z niektórymi syntetycznymi progestagenami -- obszar ten pozostaje przedmiotem aktywnych badań, a dane z długoterminowych randomizowanych badań kontrolowanych bezpośrednio porównujących progestageny są ograniczone.

Ryzyko raka endometrium

Jak omówiono w rozdziale 8, ryzyko raka endometrium jest istotnie zwiększone przy stosowaniu samego estrogenu bez ochrony progestagenem u kobiet z zachowaną macicą, natomiast przy prawidłowo dobranym schemacie złożonym z odpowiednią dawką i czasem trwania progestagenu ryzyko to nie jest zwiększone w porównaniu z populacją nieleczoną.

Jak przedstawić to ryzyko pacjentce w sposób zrozumiały

Warto unikać samego stwierdzenia "zwiększone ryzyko" bez kontekstu liczbowego -- przedstawienie ryzyka w kategoriach dodatkowej liczby przypadków na tysiąc kobiet

leczonych przez określony czas, w porównaniu z grupą nieleczoną, pozwala pacjentce na bardziej świadomą i proporcjonalną ocenę tego elementu bilansu korzyści i ryzyka.

Zasada uczciwej komunikacji ryzyka

Zarówno wyolbrzymianie, jak i umniejszanie ryzyka onkologicznego związanego z HTM jest nierzetelne. Rzetelna rozmowa przedstawia to ryzyko jako niewielkie, ale realne, w kontekście czasu trwania terapii, rodzaju schematu oraz indywidualnych czynników ryzyka pacjentki.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Terapia złożona dłużej niż 3-5 lat wiąże się z niewielkim zwiększeniem ryzyka raka piersi, terapia samym estrogenem nie wykazuje tego związku.
- Rodzaj progestagenu może wpływać na ryzyko raka piersi, choć dane bezpośrednio porównujące pozostają ograniczone.
- Prawidłowo dobrany schemat złożony chroni przed zwiększonym ryzykiem raka endometrium związanym z samym estrogenem.



BLOK III

TERAPIA TESTOSTERONEM

- 11 Hipogonadyzm późno ujawniający się u mężczyzn -- definicja i kontrowersje
 - 12 Diagnostyka niedoboru testosteronu
 - 13 Formy podania testosteronu i dawkowanie
- 14 Monitorowanie bezpieczeństwa terapii testosteronem
 - 15 Kontrowersje: serce, prostata i płodność

BLOK III - TERAPIA TESTOSTERONEM

11 · Hipogonadyzm późno ujawniający się u mężczyzn -- definicja i kontrowersje

Termin "andropauza" jest potocznie używany, ale nieprecyzyjny -- współczesna terminologia medyczna preferuje pojęcie hipogonadyzmu późno ujawniającego się, które lepiej oddaje stopniowy i zmienny charakter tego zjawiska.

Dlaczego "andropauza" jest terminem mylącym

W przeciwieństwie do menopauzy, która jest zdarzeniem uniwersalnym i stosunkowo nagłym, spadek testosteronu u mężczyzn jest stopniowy (zwykle około 1-2 procent rocznie po 30-40 roku życia), o bardzo zmiennym nasileniu między osobnikami, i nie u wszystkich mężczyzn prowadzi do stężeń poniżej zakresu referencyjnego ani do objawów klinicznych. Termin "andropauza" sugeruje fałszywą analogię do menopauzy, która nie oddaje tej rzeczywistości biologicznej.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie hipogonadyzmu późno ujawniającego się wymaga jednoczesnego spełnienia dwóch warunków: obecności klinicznie istotnych objawów sugerujących niedobór testosteronu ORAZ potwierdzonego, powtórzonego, niskiego stężenia testosteronu całkowitego oznaczonego rano. Żadne z tych kryteriów samodzielnie nie jest wystarczające do rozpoznania.

Objawy sugerujące niedobór testosteronu

Kategoria objawów	Przykłady
Objawy seksualne	Obniżone libido, zaburzenia erekcji, zmniejszona częstość erekcji porannych
Objawy fizyczne	Zmniejszenie masy mięśniowej i siły, przyrost tkanki tłuszczowej, obniżenie gęstości kości
Objawy psychiczne	Obniżony nastrój, zmniejszona energia, trudności z koncentracją

Dlaczego nadrozpoznanie jest realnym problemem

Objawy sugerujące niedobór testosteronu (zmęczenie, obniżony nastrój, zmniejszone libido) są niespecyficzne i częste w wielu innych stanach, w tym w depresji, bezdechu sennym, niedoczynności tarczycy i po prostu w procesie starzenia niezwiązanym bezpośrednio z niedoborem hormonalnym -- co czyni tę dziedzinę szczególnie podatną na nadrozpoznanie i niepotrzebne leczenie, agresywnie promowane w niektórych kontekstach komercyjnych.

Zasada ostrożności diagnostycznej

Rozpoznanie hipogonadyzmu późno ujawniającego się wymaga wykluczenia innych, częstszych przyczyn zgłaszanych objawów (depresja, bezdech senny, niedoczynność tarczycy, skutki uboczne leków) przed przypisaniem ich wyłącznie niedoborowi testosteronu.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Termin "andropauza" jest nieprecyzyjny -- preferowane jest pojęcie hipogonadyzmu późno ujawniającego się.
- Rozpoznanie wymaga jednoczesnej obecności objawów klinicznych i potwierdzonego, niskiego stężenia testosteronu.
- Niespecyficzność objawów czyni tę dziedzinę podatną na nadrozpoznanie -- inne przyczyny muszą być wykluczone.

BLOK III - TERAPIA TESTOSTERONEM

12 · Diagnostyka niedoboru testosteronu

Prawidłowa diagnostyka niedoboru testosteronu wymaga przestrzegania ścisłego protokołu, aby uniknąć błędów opisanych w rozdziale 5.

Protokół oznaczania

1. Oznaczenie testosteronu całkowitego rano (między 7:00 a 11:00), na czczo, u pacjenta w stabilnym stanie zdrowia (bez ostrej choroby w ostatnich dniach).
2. Potwierdzenie nieprawidłowego wyniku powtórным oznaczeniem w podobnych warunkach, najlepiej w innym dniu.
3. Przy wynikach granicznych lub podejrzeniu zaburzeń SHBG: oznaczenie testosteronu wolnego lub biodostępnego oraz SHBG.
4. Oznaczenie LH i FSH w celu odróżnienia hipogonadyzmu pierwotnego (jądrowego) od wtórnego (podwzgórzowo-przysadkowego).

Hipogonadyzm pierwotny a wtórny

Typ	Testosteron	LH/FSH	Typowa przyczyna
Pierwotny (jądrowy)	Niski	Podwyższone	Uszkodzenie jąder, wiek, przebyta chemioterapia
Wtórny (podwzgórzowo-przysadkowy)	Niski	Niskie lub nieadekwatnie prawidłowe	Guz przysadki, otyłość, niektóre leki, przewlekła choroba ogólnoustrojowa

Kiedy rozszerzyć diagnostykę

Hipogonadyzm wtórny, szczególnie u młodszego mężczyzny lub przy współistniejących objawach neurologicznych (ból głowy, zaburzenia widzenia) lub innych zaburzeniach hormonalnych, wymaga rozważenia obrazowania przysadki oraz oceny innych osi hormonalnych, ze względu na możliwość guza przysadki jako przyczyny.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Testosteron musi być oznaczany rano, na czczo, i potwierdzony powtórным badaniem przed rozpoznaniem niedoboru.
- LH i FSH pozwalają odróżnić hipogonadyzm pierwotny (jądrowy) od wtórnego (podwzgórzowo-przysadkowego).
- Hipogonadyzm wtórny u młodszego mężczyzny wymaga rozważenia obrazowania przysadki.

BLOK III - TERAPIA TESTOSTERONEM

13 · Formy podania testosteronu i dawkowanie

Wybór formy podania testosteronu wpływa na stabilność uzyskiwanych stężeń, wygodę stosowania oraz profil działań niepożądanych.

Forma	Częstość podania	Uwaga praktyczna
Żel przezskórny	Codziennie	Stabilne stężenia, ryzyko przeniesienia na inne osoby przy kontakcie skórnym
Iniekcje domięśniowe krótkodziałające	Co 1-2 tygodnie	Wahania stężenia między iniekcjami (efekt "rollercoaster")
Iniekcje domięśniowe długodziałające	Co 10-14 tygodni	Bardziej stabilne stężenia po osiągnięciu stanu stacjonarnego
Implanty podskórne	Co 4-6 miesięcy	Wymaga drobnego zabiegu, bardzo stabilne uwalnianie

Zasada dawki najniższej skutecznej

Celem terapii jest przywrócenie stężenia testosteronu do środkowego zakresu referencyjnego dla młodych, zdrowych mężczyzn, a nie do górnej granicy zakresu czy powyżej niej -- dawkowanie ponadfizjologiczne nie przynosi dodatkowej korzyści klinicznej i zwiększa ryzyko działań niepożądanych omówionych w rozdziale 14.

Praktyczne wskazówki dotyczące żelu przezskórnego

Pacjenci stosujący żel przezskórny powinni być poinstruowani o konieczności umycia rąk po aplikacji, unikania bliskiego kontaktu skórnego z kobietami i dziećmi przez kilka godzin po nałożeniu oraz przykrywania miejsca aplikacji ubraniem, ze względu udokumentowane przypadki niezamierzonej ekspozycji osób trzecich prowadzącej do przedwczesnego dojrzewania u dzieci lub objawów wirylizacji u kobiet.

Bezpieczeństwo osób trzecich

Ryzyko niezamierzonego przeniesienia testosteronu z żelu na inne osoby jest realnym zagrożeniem, wymagającym jasnego, powtórnego instruktażu przy każdym przepisaniu tej formy leku, nie tylko przy pierwszej wizycie.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Iniekcje długodziałające i implanty dają bardziej stabilne stężenia niż iniekcje krótkodziałające czy niektóre żełe.
- Celem terapii jest środkowy zakres referencyjny, nie górna granica ani wartości ponadfizjologiczne.
- Żel przezskórny wymaga instruktażu o ryzyku niezamierzonego przeniesienia na osoby trzecie.

BLOK III - TERAPIA TESTOSTERONEM

14 · Monitorowanie bezpieczeństwa terapii testosteronem

Systematyczne monitorowanie w trakcie terapii testosteronem pozwala wcześniej wykryć potencjalne działania niepożądane, zanim staną się klinicznie istotne.

Harmonogram monitorowania

Parametr	Częstość kontroli	Cel
Stężenie testosteronu	3, 6, 12 miesięcy, następnie co roku	Potwierdzenie osiągnięcia docelowego zakresu
Hematokryt	3, 6, 12 miesięcy, następnie co roku	Wykrycie czerwienicy wtórnej
Antygen swoisty dla gruczołu krokowego (PSA) i badanie per rectum	Przed leczeniem, po 3-12 miesiącach, następnie zgodnie z lokalnymi zaleceniami przesiewowymi	Nadzór onkologiczny gruczołu krokowego
Objawy ze strony dolnych dróg moczowych	Każda wizyta	Ocena nasilenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Czerwienica wtórna

Testosteron stymuluje erytropoezę, a istotne podwyższenie hematokrytu (zwykle powyżej 54 procent) zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i wymaga zmniejszenia dawki, wydłużenia odstępów między iniekcjami, okresowego upuszczania krwi, lub w niektórych przypadkach przerwania terapii, w zależności od nasilenia i obrazu klinicznego.

Bezdech senny

Terapia testosteronem może nasilać istniejący, nierozpoznany bezdech senny -- pacjenci z czynnikami ryzyka (otyłość, chrapanie, nadmierna senność dzienna) powinni być przesiewowo pytani o objawy tego zaburzenia przed rozpoczęciem terapii oraz w jej trakcie.

Kiedy przerwać lub wstrzymać terapię

Istotne podwyższenie hematokrytu, nowo rozpoznany lub nasilający się bezdech senny, znaczące pogorszenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych, lub podwyższenie PSA wymagające dalszej diagnostyki urologicznej są wskazaniami do wstrzymania terapii do czasu wyjaśnienia sytuacji klinicznej.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Hematokryt i PSA wymagają regularnego monitorowania przez cały czas trwania terapii testosteronem.
- Czerwienica wtórna jest częstym, wymagającym aktywnego zarządzania działaniem niepożądanym.
- Terapia może nasilać nierozpoznany bezdech senny -- objawy tego zaburzenia powinny być aktywnie poszukiwane.

BLOK III - TERAPIA TESTOSTERONEM

15 • Kontrowersje: serce, prostata i płodność

Trzy obszary kontrowersji wymagają szczególnie rzetelnego, aktualnego przedstawienia dowodów w rozmowie z pacjentem rozważającym terapię testosteronem.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Wcześniejsze badania obserwacyjne sugerowały możliwe zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe związane z terapią testosteronem, co budziło istotny niepokój kliniczny. Nowsze, duże randomizowane badania kontrolowane, zaprojektowane specjalnie w celu oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego u mężczyzn z potwierdzonym hipogonadyzmem, nie wykazały zwiększonego ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych przy prawidłowo monitorowanej terapii, co istotnie zmieniło stan wiedzy w tym obszarze w ostatnich latach.

Rak gruczołu krokowego

Historyczna obawa, że terapia testosteronem może stymulować wzrost utajonego raka gruczołu krokowego, opierała się głównie na obserwacjach sprzed dekad dotyczących depriwacji androgenowej w leczeniu raka gruczołu krokowego już rozpoznanego, a nie na bezpośrednich dowodach dotyczących indukcji nowego raka u mężczyzn wcześniej zdrowych. Współczesne dane nie potwierdzają istotnego zwiększenia ryzyka rozpoznania raka gruczołu krokowego przy terapii testosteronem u mężczyzn bez wcześniejszego rozpoznania, choć nadzór onkologiczny opisany w rozdziale 14 pozostaje obowiązkowym elementem bezpiecznej praktyki.

Wpływ na płodność

Egzogenny testosteron hamuje oś podwzgórze-przysadka-jądra poprzez ujemne sprzężenie zwrotne, prowadząc do zmniejszenia własnej produkcji LH i FSH, a w konsekwencji do zmniejszenia spermatogenezy i potencjalnej niepłodności odwracalnej po odstawieniu leku, ale wymagającej czasu do powrotu płodności. Mężczyźni planujący posiadanie dzieci w bliskiej przyszłości powinni być o tym jasno poinformowani przed rozpoczęciem terapii, z rozważeniem alternatywnych opcji leczenia niepłodności związanej z hipogonadyzmem, jeśli płodność jest priorytetem.

Zasada informowania pacjenta

Każdy mężczyzna w wieku rozrodczym rozważający terapię testosteronem powinien zostać jasno poinformowany o jej wpływie hamującym na płodność, niezależnie od tego, czy aktualnie planuje posiadanie dzieci.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Nowsze, duże randomizowane badania nie potwierdzają zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego przy prawidłowo monitorowanej terapii.
- Terapia testosteronem u mężczyzn bez wcześniejszego rozpoznania nie zwiększa istotnie ryzyka rozpoznania raka gruczołu krokowego, ale nadzór onkologiczny pozostaje obowiązkowy.
- Egzogenny testosteron hamuje płodność poprzez supresję osi podwzgórze-przysadka-jądra -- wymaga to jasnego poinformowania pacjenta.



BLOK IV

TARCZYCA I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

- 16 Niedoczynność tarczycy -- zasady substytucji lewotyroksyną
- 17 Subkliniczna niedoczynność tarczycy -- kiedy leczyć
- 18 DHEA i inne hormony przeciwstarzeniowe -- ocena dowodów
- 19 Terapia hormonalna a ryzyko zakrzepowo-zatorowe
- 20 Karta praktyczna, dokumentacja i piśmiennictwo

BLOK IV - TARCZYCA I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

16 • Niedoczynność tarczycy -- zasady substytucji lewotyroksyną

Substytucja lewotyroksyną w jawnej niedoczynności tarczycy jest jedną z najczęściej stosowanych terapii hormonalnych i wymaga przestrzegania kilku prostych, ale istotnych zasad praktycznych.

Zasady dawkowania

Dawka początkowa lewotyroksyny zależy od wieku pacjenta, masy ciała oraz obecności chorób sercowo-naczyniowych -- u młodszych, zdrowych pacjentów można rozpocząć od pełnej dawki substytucyjnej wyliczonej na kilogram masy ciała, podczas gdy u pacjentów starszych lub z chorobą wieńcową zaleca się rozpoczęcie od niższej dawki ze stopniowym jej zwiększaniem, aby uniknąć nasilenia niedokrwienia serca poprzez zbyt szybkie zwiększenie zapotrzebowania metabolicznego.

Zasady przyjmowania leku

- Przyjmowanie na czczo, najlepiej 30-60 minut przed śniadaniem, dla optymalnego i powtarzalnego wchłaniania.
- Zachowanie odstępu co najmniej 4 godzin od preparatów wapnia, żelaza oraz leków zobojętniających kwas żołądkowy, które istotnie zmniejszają wchłanianie.
- Konsekwentne przyjmowanie o tej samej porze dnia i w podobny sposób każdego dnia, dla stabilności stężenia.
- Unikanie zamiany między preparatami różnych producentów bez uzasadnienia klinicznego, ze względu na możliwe różnice biodostępności.

Monitorowanie i docelowe wartości TSH

Kontrolę TSH należy wykonać nie wcześniej niż po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zmiany dawki, ze względu na czas potrzebny do osiągnięcia nowego stanu stacjonarnego. Docelowa wartość TSH mieści się zwykle w dolnej połowie zakresu referencyjnego u młodszych pacjentów, natomiast u pacjentów starszych akceptuje się nieco wyższe docelowe wartości, aby uniknąć ryzyka związanego z nadmierną substytucją, w tym migotania przedsionków i utraty masy kostnej.

Częsty błąd praktyczny

Zbyt wczesna kontrola TSH (np. po 2 tygodniach) i korekta dawki na jej podstawie prowadzi do niepotrzebnych, przedwczesnych zmian dawkowania, zanim organizm osiągnął rzeczywisty stan stacjonarny odzwierciedlający wprowadzoną dawkę.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Dawka początkowa powinna być niższa i zwiększana stopniowo u pacjentów starszych lub z chorobą wieńcową.
- Lek należy przyjmować na czczo, z odstępem od preparatów wapnia i żelaza.
- Kontrola TSH nie wcześniej niż po 6-8 tygodniach od zmiany dawki jest niezbędna dla prawidłowej interpretacji wyniku.

BLOK IV - TARCZYCA I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

17 • Subkliniczna niedoczynność tarczycy -- kiedy leczyć

Decyzja o leczeniu subklinicznej niedoczynności tarczycy (podwyższone TSH przy prawidłowej wolnej tyroksynie) jest jednym z częściej dyskutowanych dylematów praktycznych w endokrynologii.

Kiedy leczenie jest zasadne

- TSH istotnie podwyższone (zwykle powyżej 10 mIU/l), niezależnie od objawów.
- TSH umiarkowanie podwyższone (4-10 mIU/l) przy obecności objawów klinicznych sugerujących niedoczynność tarczycy.
- Dodatnie przeciwciała przeciw-tarczycowe, wskazujące na wysokie ryzyko progresji do jawnej niedoczynności.
- Planowana ciąża lub ciąża już trwająca, ze względu na znaczenie prawidłowej czynności tarczycy dla rozwoju płodu.

Kiedy obserwacja jest rozsądniejsza niż leczenie

U bezobjawowych pacjentów starszych z łagodnie podwyższonym TSH (poniżej 10 mIU/l) i ujemnymi przeciwciałami przeciw-tarczycowymi, obserwacja z powtórnią oceną za 6-12 miesięcy jest często rozsądniejszą strategią niż natychmiastowe rozpoczęcie substytucji, szczególnie biorąc pod uwagę, że u części takich pacjentów wartości TSH normalizują się samoistnie, a nadmierna substytucja niesie własne ryzyko u tej grupy wiekowej.

Subkliniczna niedoczynność tarczycy w ciąży

Ciąża stanowi wyjątek od ogólnej zasady ostrożnej obserwacji -- ze względu na udokumentowane znaczenie prawidłowej czynności tarczycy matki dla rozwoju neurologicznego płodu, próg do rozpoczęcia leczenia w ciąży jest niższy niż w populacji ogólnej, a kobiety z już rozpoznaną niedoczynnością tarczycy planujące ciążę powinny mieć zoptymalizowaną dawkę lewotyroksyny jeszcze przed poczęciem.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- TSH powyżej 10 mIU/l zwykle uzasadnia leczenie niezależnie od objawów.
- Przy TSH 4-10 mIU/l decyzja zależy od objawów, przeciwciał przeciwtarczycowych i planów prokreacyjnych.
- Ciąża i jej planowanie obniżają próg do rozpoczęcia substytucji ze względu na znaczenie dla rozwoju płodu.

BLOK IV - TARCZYCA I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

18 • DHEA i inne hormony przeciwstarzeniowe -- ocena dowodów

Rosnąca popularność terapii DHEA, hormonu wzrostu i innych substancji promowanych jako przeciwstarzeniowe wymaga rzetelnej, opartej na dowodach oceny ich rzeczywistej wartości klinicznej.

DHEA (dehydroepiandrosteron)

DHEA jest prekursorem hormonów płciowych, którego stężenie fizjologicznie obniża się z wiekiem. Suplementacja DHEA jest promowana jako sposób na poprawę energii, libido i ogólnego samopoczucia u osób starszych, jednak dowody z randomizowanych badań kontrolowanych na poparcie tych twierdzeń pozostają niespójne i ograniczone, z niewielkimi lub żadnymi udokumentowanymi korzyściami klinicznymi w większości starannie zaprojektowanych badań.

Hormon wzrostu u dorosłych bez niedoboru

Terapia hormonem wzrostu u dorosłych z udokumentowanym niedoborem (zwykle wtórnym do choroby przysadki) ma ugruntowane wskazania medyczne. Natomiast stosowanie hormonu wzrostu u zdrowych, starzejących się dorosłych bez udokumentowanego niedoboru, w celu "przeciwdziałania starzeniu", nie ma solidnego uzasadnienia w dowodach naukowych i wiąże się z udokumentowanym ryzykiem działań niepożądanych, w tym obrzęków, bólów stawów, insulinooporności oraz, w niektórych analizach, zwiększonego ryzyka nowotworowego.

Melatonina jako przykład substancji o ograniczonym, ale swoistym zastosowaniu

Melatonina, choć nie jest klasycznym hormonem sterydowym objętym głównym zakresem tego podręcznika, jest częstym przykładem substancji hormonalnej promowanej szerzej niż uzasadniają to dowody -- jej udokumentowana wartość kliniczna dotyczy głównie regulacji rytmu okołodobowego (np. przy zaburzeniach związanych ze zmianą stref czasowych) i wybranych zaburzeń snu, a nie szeroko promowanego działania przeciwstarzeniowego czy przeciwnowotworowego.

Zasada uczciwej oceny

Rosnąca dostępność komercyjna terapii hormonalnych promowanych jako "przeciwstarzeniowe", często poza standardowym nadzorem medycznym, wymaga od lekarza aktywnego przedstawiania pacjentom rzeczywistego stanu dowodów naukowych, który w większości tych przypadków jest znacznie słabszy niż sugeruje marketing tych produktów.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Dowody na kliniczną wartość suplementacji DHEA u zdrowych osób starszych pozostają niespójne i ograniczone.
- Hormon wzrostu u dorosłych bez udokumentowanego niedoboru nie ma solidnego uzasadnienia i niesie realne ryzyko.
- Substancje promowane jako "przeciwstarzeniowe" wymagają aktywnej, uczciwej weryfikacji dowodów przez lekarza.

BLOK IV - TARCZYCA I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

19 • Terapia hormonalna a ryzyko zakrzepowo-zatorowe

Ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest wspólnym mianownikiem bezpieczeństwa łączącym różne rodzaje terapii hormonalnej omówione w tym podręczniku i zasługuje na odrębne podsumowanie.

Mechanizm zwiększonego ryzyka

Estrogeny, szczególnie podawane doustnie, zwiększają produkcję wątrobową czynników krzepnięcia i mogą zmniejszać stężenie naturalnych antykoagulantów, przesuwając równowagę hemostatyczną w stronę zwiększonej krzepliwości. Testosteron, poprzez stymulację erytropoezy opisaną w rozdziale 14, może zwiększać ryzyko zakrzepowo-zatorowe pośrednio poprzez nadmierne zagęszczenie krwi.

Czynniki dodatkowo zwiększające ryzyko

- Otyłość i unieruchomienie.
- Palenie tytoniu, szczególnie w połączeniu z terapią estrogenową.
- Wrodzone trombofilie (np. czynnik V Leiden), często nierozpoznane przed pierwszym incydentem.
- Wiek powyżej 60 lat.
- Niedawny zabieg chirurgiczny lub długotrwałe unieruchomienie.

Praktyczne strategie minimalizacji ryzyka

Preferowanie drogi przezskórnej nad doustną przy terapii estrogenowej u pacjentek z podwyższonym ryzykiem, unikanie terapii estrogenowej u aktywnych palaczek powyżej 35 roku życia, czasowe wstrzymanie terapii hormonalnej przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi wysokiego ryzyka zakrzepowego, oraz utrzymywanie hematokrytu w bezpiecznym zakresie przy terapii testosteronem są konkretnymi, wykonalnymi strategiami zmniejszającymi to ryzyko.

Kiedy rozważyć badanie w kierunku trombofilii

U pacjentki lub pacjenta z osobistą lub silną rodzinną historią żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, rozważenie badania w kierunku wrodzonej trombofilii przed rozpoczęciem terapii hormonalnej może zmienić decyzję terapeutyczną lub skłonić do wyboru drogi podania o niższym ryzyku.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Estrogeny doustne zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe poprzez wpływ na czynniki krzepnięcia wątrobowe.
- Droga przezskórna istotnie zmniejsza to ryzyko w porównaniu z drogą doustną.
- Otyłość, palenie tytoniu i wrodzone trombofilie są istotnymi czynnikami dodatkowo zwiększającymi ryzyko.

BLOK IV - TARCZYCA I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

20 · Karta praktyczna, dokumentacja i piśmiennictwo

Rozdział zamykający podsumowuje kluczowe zasady całego podręcznika w formie praktycznej karty oraz przedstawia główne źródła wykorzystane w opracowaniu.

Karta praktyczna -- pięć pytań przed rozpoczęciem terapii hormonalnej

1. Czy obecne są klinicznie istotne objawy, a nie wyłącznie graniczny wynik laboratoryjny?
2. Czy wykluczono bezwzględne przeciwwskazania i oceniono przeciwwskazania względne?
3. Czy wybrano drogę podania minimalizującą ryzyko zakrzepowo-zatorowe adekwatnie do profilu ryzyka pacjenta?
4. Czy zaplanowano harmonogram monitorowania swoisty dla wybranej terapii?
5. Czy pacjent otrzymał rzetelną informację o korzyściach, ryzyku i obszarach niepewności naukowej?

Dokumentacja

Każda decyzja o rozpoczęciu, kontynuacji lub zakończeniu terapii hormonalnej powinna być udokumentowana wraz z uzasadnieniem klinicznym, wynikami badań stanowiącymi podstawę decyzji oraz potwierdzeniem, że pacjent został poinformowany o ryzyku i alternatywach zgodnie z zasadami świadomej zgody omówionymi w rozdziale 2.

Główne źródła i piśmiennictwo

- Wytyczne towarzystw naukowych zajmujących się menopauzą dotyczące hormonalnej terapii menopauzalnej.
- Wytyczne towarzystw endokrynologicznych dotyczące diagnostyki i leczenia hipogonadyzmu u mężczyzn.
- Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń czynności tarczycy, w tym subklinicznej niedoczynności tarczycy.
- Publikacje badania Women's Health Initiative oraz jego kolejnych analiz podgrup i długoterminowej obserwacji.

- Duże randomizowane badania kontrolowane oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe terapii testosteronem.

Ostrzeżenie końcowe

Niniejszy materiał ma charakter edukacyjny i jest przeznaczony dla lekarzy. Wiedza w dziedzinie terapii hormonalnej ewoluuje wraz z nowymi badaniami -- zaleca się okresowe sprawdzanie aktualizacji cytowanych wytycznych oraz nie zastępuje to indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Pięć pytań kontrolnych stanowi praktyczne podsumowanie zasad przedstawionych w całym podręczniku.
- Dokładna dokumentacja uzasadnienia i świadomej zgody jest obowiązkowym elementem odpowiedzialnej praktyki.
- Wiedza w dziedzinie terapii hormonalnej ewoluuje -- okresowa weryfikacja aktualności cytowanych wytycznych jest wskazana.