

Hormonalna terapia menopauzalna

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej WUM

Dr n.med. Monika Grymowicz

Prof. Roman Smolarczyk

HTM – wskazania

Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy (2013)

- ▶ Objawy menopauzalne – umiarkowane i nasilone
- ▶ Objawy atrofii urogenitalnej
- ▶ Pierwotna niedoczynność jajników: przedwczesna i wczesna menopauza (do co najmniej 51 rż)
- ▶ Osteoporoza – zapobieganie i leczenie
- ▶ Protekcja zaburzeń ogólnoustrojowych (chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy, z metabolicznego, ch Alzheimera, ch Parkinsona – pod warunkiem rozpoczęcia HTM w okresie okołomenopauzalnym lub w okresie kilku pierwszych lat po ostatniej miesiączce)

* Towarzystwa endokrynologiczne z innych krajów (USA, Japonia, Niemcy, UK) na razie nie rozszerzają wskazań HTM jako profilaktyki zaburzeń ogólnoustrojowych

Estrogeny

- ▶ Doustnie
- ▶ Przezskórnienie
 - żele
 - plastry
- ▶ Dopochwowo
- ▶ Domięśniowo
- ▶ Estradiol
- ▶ Walerian estradiolu
- ▶ Estriol
- ▶ Skoniugowane estrogeny końskie

Terapia niskodawkowa

1 mg estradiolu p.o.
25–37.5 µg estradiolu
transdermalnie
0.3 mg CEE p.o.

Terapia standardowa

2 mg estradiolu p.o.
50 µg estradiolu
transdermalnie

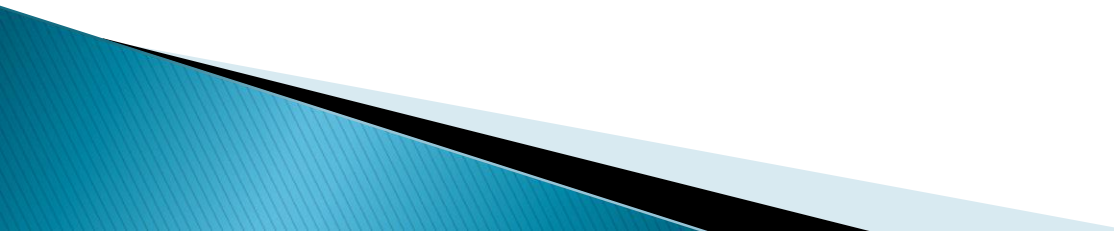
Estrogeny skuteczność i korzyści

- ▶ ↓ o 80% uderzenia gorąca
- ▶ ↓ o 80–100% objawy atrofik urogenitalnej
- ▶ W dawce standardowej ↓ złamania kostne
- ▶ W niskiej dawce ↑ BMD (gęstość kości)
- ▶ Wyłącznie w trakcie stosowania, po zaprzestaniu leczenia – przyspieszenie utraty masy kostnej typowe dla menoapauzy
- ▶ Profil lipidowy: ↓LDL, ↑HDL, transdermalne nie ↑TG
- ▶ ↑elastyczność naczyń, funkcję śródbłónka
- ▶ ↓insulinooporność, stężenie glukozy

Progestageny

- ▶ Substancje działające na endometrium jak progesteron
- ▶ aby zapewnić ochronę endometrium
10–14dni/miesiąc
- ▶ Najlepsza ochrona – terapia ciągła
- ▶ Najlepsza ochrona progestageny syntetyczne
- ▶ Najlepszy profil metaboliczny, najmniejsze ryzyko raka piersi i VTE przy zastosowaniu mikronizowanego progesteronu (p.o. 100–300mg/d; lub dopochwowo)
- ▶ LNG-IUD – zapewnia wystarczającą ochronę

Progestageny

- Progesteron
 - Retroprogesteron (dydrogesteron)
 - Pochodne progesteronu
 - Pochodne testosteronu
 - Pochodne spironolaktonu
- 

Progestageny

- I generacja
 - Noretisteron/octan noretisteronu
 - Lynestrenol
 - Octan medroksyprogesteronu
- II generacja
 - Lewonorgestrel
 - Norgestrel
- III generacja
 - Desogestrel
 - Gestoden
 - Norgestimat
- IV generacja
 - Drospirenon
 - Dienogest
- Nieklasyfikowany – octan cyproteronu

Schematy HTM

sekwencyjna



sekwencyjna-ciągła



ciągła



estrogen



progestagen

Atrofia urogenitalna

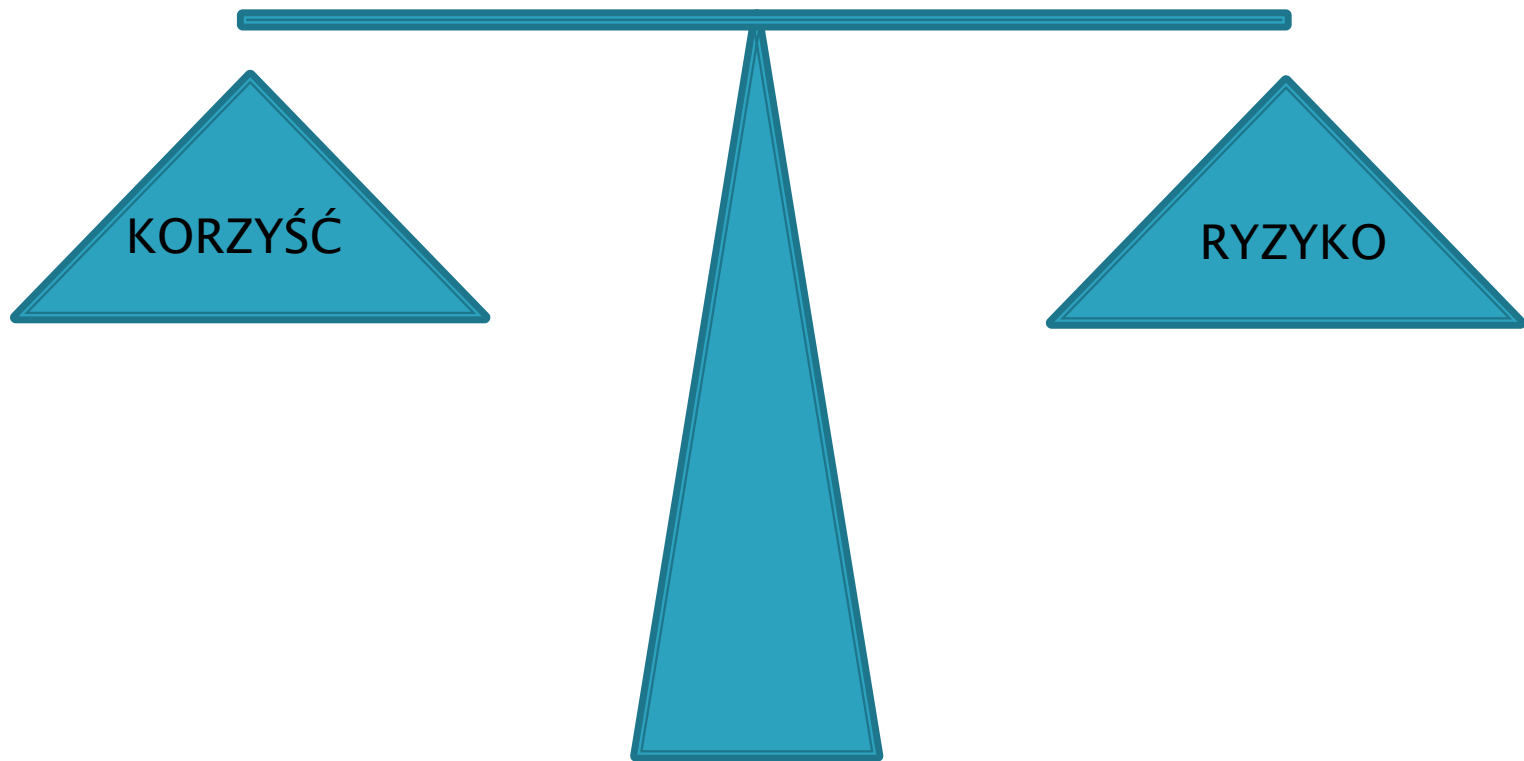
- ▶ **Dopochwowe estrogeny** (globulki, kremy, maści)
 - Skuteczność 80–100% (wg Cochrane niezależnie od rodzaju zastosowanego preparatu)
 - Estradiol
 - Estriol
 - Skoniugowane estrogeny końskie (USA)
- ▶ **Bez ryzyka**
 - Zakrzepowo–zatorowego
 - Raka piersi
 - Raka endometrium (nie wymagają progestagenu)
 - Można stosować długotrwale
 - Zmniejszają też częstość zakażeń układu moczowego w tym wieku
- ▶ **Inne leki –**
 - DHEA dopochwowo– globulki
 - Ospemifen doustny selektywny modulator receptora estrogenowego
- ▶ **Dodatkowo**
 - ▶ Lubrykanty i środki nawilżające

HTM – przeciwwskazania bezwzględne

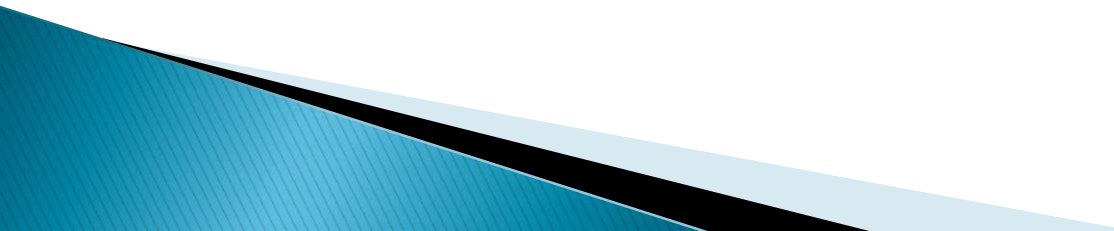
wg Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy (2013)

- ▶ Ciąża
 - ▶ Nieprawidłowe, niezdiagnozowane krwawienia z macicy
 - ▶ Wysokie ryzyko choroby zakrzepowo–zatorowej
 - ▶ Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze
 - ▶ Przebyty zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa
 - ▶ Przebyty udar mózgu
 - ▶ Aktywna choroba wątroby, niewydolność wątroby
 - ▶ Estrogenna choroba nowotworowa, czynna lub przebyta
-
- ▶ Przeciwwskazaniem do podawania progestagenów jest oponiak mózgu

HTM – dylemat



Hormonalna terapia menopauzalna

- ▶ „dawno, dawno temu...”
 - ▶ Koncept uzupełniania estrogenów od lat 40tych–50tych XXw
 - ▶ W latach 70tych – realizacja wzrostu raków endometrium
 - ▶ terapia estrogenowo–progestagenowa
 - ▶ „Złote lata” HTM – lata 90–te
 - Redukcja objawów wypadowych
 - Protekcja późnych konsekwencji zdrowotnych
 - 40–47% kobiet w wieku menopauzalnym w USA przyjmowało HTM
- 

- ▶ Lata 90-te badania kliniczne i epidemiologiczne
 - sugerują korzystny wpływ HTM vs placebo na występowanie ch.s.n
- ▶ Nurses' Health Study (NHS) 1996, 1997
 - Korzystny kardioprotekcyjny wpływ HTM w profilaktyce pierwotnej i wtórnej ch.s.n.
- ▶ HERS I, II 1998
 - Niekorzystny wpływ HTM w profilaktyce wtórnej
 - 0,625 CEE+2,5 MPA

2002 – badania WHI



Women's Health Initiative 2002

- ▶ >26 tys. leczonych kobiet 50–79rż (śr 63 rż)
- ▶ Obserwacja 5,2 lat
- ▶ >16 tys. E+P terapia
 - 0.625 mgCEE+2,5mg MPA
- ▶ >10 tys. po histerektomii – tylko terapia E
 - 0.625mg CEE
- ▶ >93 tys. – observational study

WHI – konsekwencje HTM

- Wzrost ryzyka
 - Udaru
 - Zakrzepicy płucnej
 - VTE
 - Choroby niedokrwiennej serca
 - Raka piersi
 - Chorób pęcherzyka żółciowego
 - Nietrzymania moczu
 - Demencji
- Zmniejszenie ryzyka
 - Raka jelita
 - Złamań kości
 - Złamań szyjki kości udowej
 - DM typ 2

2002–2010 – zastosowanie HTM w USA ↓ o 90% (do 4.7%)

WHI – rodzaj terapii

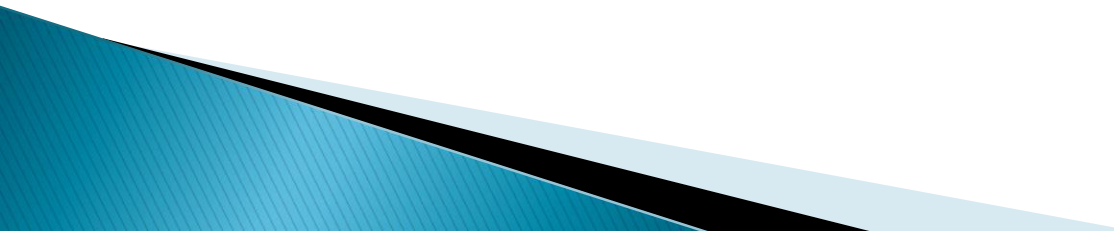
- ▶ E+P
- ▶ Wzrost ryzyka raka piersi (HR 1.24)
- ▶ Wzrost ryzyka choroby wieńcowej (HR 1.24)
- ▶ E
- ▶ Niższe ryzyko raka piersi (HR 0.80)
- ▶ Niższe ryzyko choroby wieńcowej (HR 0.95)

Progestogeny!!!! – wpływ na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i raka piersi

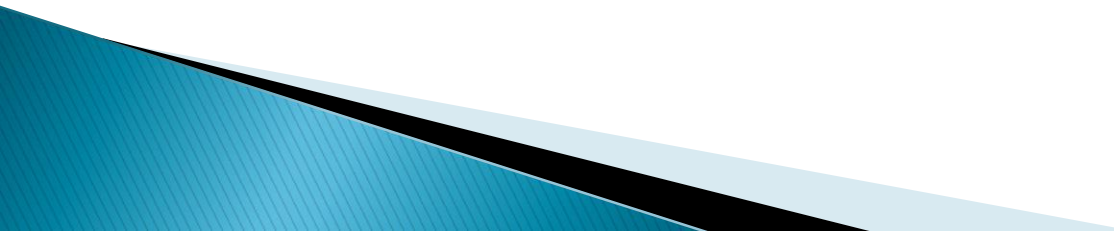
Progestogeny – podawać tylko w celu protekcji raka endometrium

Rodzaj progestogenu – może mieć znaczenie – w WHI – octan medroksyprogesteronu

WHI – wiek pacjentek

- ▶ Post hoc analysis (2007, JAMA, WHI-CACS)
 - ▶ Kobiety które rozpoczynały stosowanie HT w okresie okołomenopauzalnym i do 10 lat od jej wystąpienia miały mniejsze ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu do kobiet dawno po menopauzie
 - ▶ „window of opportunity” ??
- 

Inne badania populacyjne i metaanalizy

- ▶ ESTHER 2007
 - ▶ Million Women Study 2007
 - ▶ KEEPS trial 2012
 - ▶ ELITE trial 2016
 - ▶ Danish Osteoporosis Study 2012
 - ▶ The French (E3N) cohort study 2015
 - ▶ Nationwide population study in Sweden 2017
- 

HTM wnioski z badań

- ▶ HTM – najskuteczniejsze leczenie objawów wypadowych i atrofia urogenitalnej
- ▶ HTM – zmniejsza ilość złamań osteoporotycznych
 - w dawkach standardowych, w niskich tylko udowodniono wyższe BMD,
 - efekt tylko w trakcie stosowania
- ▶ HTM w atrofia urogenitalnej
 - Najskuteczniejsze miejscowe podawanie estrogenów
 - Doustne estrogeny nie zmniejszają nietrzymania moczu
 - Dopochwowe estrogeny zmniejszają częstość zakażeń układu moczowego
- ▶ HTM a demencja
 - HTM nie poprawia funkcji poznawczych
 - Może redukuje ryzyko choroby Alzheimera
- ▶ HTM zwiększa ryzyko chorób pęcherzyka żółciowego
- ▶ HTM obniża ryzyko DM typu 2
- ▶ HTM a migreny
 - Może nasilać
 - Migreny nie są przeciwwskazaniem do HTM

HTM – układ krążenia

- ▶ HTM – podnosi 2–3x ryzyko VTE
 - wyjątek przezskórne podawanie estrogenów – nie zwiększa lub zwiększa bardzo nieznacznie ryzyko
 - możliwe, że mikronizowany progesteron najbezpieczniejszy
- ▶ HTM z choroba wieńcowa
 - E – brak wzrostu lub bardzo niewielki wzrost ryzyka
 - E+P – niewielki wzrost ryzyka
 - Zależy od czasu wprowadzenia HTM – w wieku około menopauzalnym i do 10 lat od wystąpienia menopauzy – nie zwiększa ryzyka
- ▶ HTM nie zwiększa RR
- ▶ HTM a udar
 - Podwyższone ryzyko: w starszym wieku, z NT, doustna HTM
 - Ryzyko u pacjentek do 60 rż niskie
 - Mniejsze ryzyko przy stosowaniu przezskórnej estrogenoterapii

HTM – ryzyko nowotworu

- ▶ HTM zwiększa ryzyko raka piersi
 - E+P – zwiększa w niewielkim stopniu ryzyko raka piersi (ryzyko porównywalne z czynnikami stylu życia np.: przytociem 5 kg; zależy od czasu leczenia i rodzaju progestagenu – najbezpieczniejsze: mikronizowany progesteron i dydrogesteron)
 - Terapia estrogenowa nie zwiększa lub bardzo niewiele zwiększa ryzyko raka piersi, dopiero powyżej 7–10 lat stosowania
- ▶ HTM a rak endometrium
 - E – zwiększa ryzyko, dodanie progestagenu, szczególnie w sekwencji ciągłej niweluje ten wpływ
- ▶ HTM a rak jajnika
 - Ryzyko wzrasta (RR 1.2 vs non-users)
- ▶ HTM a raki gastroenterologiczne
 - Obniżone ryzyko raka przełyku, wątroby i jelit
- ▶ HTM może zwiększać ryzyko czerniaka

HTM – ryzyko nowotworu

- ▶ Ogólne ryzyko choroby nowotworowej u osoby stosującej HTM SIR 1.09
- ▶ Wzrost ryzyka nowotworów układu płciowego (rak piersi, rak endometrium, rak jajnika) SIR 1.3
- ▶ Zmniejszenie ryzyka raków gastroenterologicznych (rak przełyku, rak wątroby, rak jelita) SIR 0.9

Umieralność a HTM

▶ WHI

- CEE+MPA 5.2 lat
- CEE 7.2 lat
- Follow-up 18 lat
 - Nie stwierdzono wzrostu umieralności (wszystkie przyczyny)
 - Nie stwierdzono wzrostu umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych ani nowotworowych

▶ Meta-analiza: śmiertelność i HTM (Benkharda K 2007 J Clin Endocrinol Metab)

- Ogólnie z wszystkich przyczyn RR 0.99
- Zgony zw. z chorobami serca RR 1.04
- Zgony zw. z nowotworem RR 1.03
- Duże badania populacyjne sugerują zmniejszoną śmiertelność u pacjentek, które rozpoczęły HTM wcześniej

Terapia niehormonalna

- ▶ U pacjentek, które pomimo objawów wypadowych nie chcą stosować HTM, lub mają przeciwwskazania
- ▶ **SSRIs** – efekt po 4 tyg; o 50–60%↓ uderzenia gorąca
 - Citalopram (30mg),
 - Escitalopram (10–30mg)
 - fluoksetyna (20–30mg)
 - paroksetyna (10–20; CR 12,5–25mg)
 - Fluoksetyny i paroksetyny nie wolno u pacjentek z rakiem piersi leczonych tamoxifenem
- ▶ **SNRIs** – venlafaksyna (75–150mg); o 65%↓ uderzenia gorąca
- ▶ **Gabapeptyna** 300mg 3xd; o 20–30%↓ uderzenia gorąca
- ▶ **Klonidyna** doustna/przezskórna; efekt po 4 tyg
- ▶ **Badania** – mitrazepine, bupropion

Metody nefarmakologiczne

▶ Roślinne

- Phytoestrogeny (soja, czerwona kośćczyzna, miłorząb)
 - Isoflawony
 - Lignany
 - Prenylflawony
 - kounestnany
- Cimcifuga – black cohosh
- Zioła chińskie

▶ Joga; tai chi

▶ Akupunktura

▶ Wyśiłek fizyczny

▶ Dieta

▶ Metody psychologiczne

- CBT – cognitive behavioral therapy
- Medytacja
- Mindfulness
- Metody relaksacyjne
- Techniki oddychania
- Hipnoza

Antykoncepcja w wieku okołomenopauzalnym

- ▶ Spontaniczne ciąże po 45 roku życia – rzadkie
- ▶ W przypadku POI – 4% (mogą stosować typową antykoncepcję hormonalną, jeśli chcą być zabezpieczone przed ciążą)
- ▶ U kobiet po menopauzie
 - po 50 rż – do 12 m zalecane postępowanie antykoncepcyjne
 - Przed 50rż – do 24m zalecane postępowanie antykoncepcyjne
- ▶ HTM nie działa antykoncepcyjnie
- ▶ DTA zwiększone ryzyko zakrzepowo–zatorowe w tej grupie pacjentek, do rozważenia preparaty z estradiolem i estrami estradiolu (nie EE2) w okresie perimanopauzy
- ▶ Depo–Provera – MPA niekorzystnie na gęstość kości, raka piersi, chorobę wieńcową
- ▶ Do rozważenia
 - LNG-IUD
 - Antykoncepcja progestagenna
 - Antykoncepcja mechaniczna

HTM w POI

- ▶ HTM należy wdrożyć po rozpoznaniu i stosować aż do wieku naturalnej menopauzy
- ▶ W tej grupie wiekowej ryzyko choroby niedokrwiennej serca i raka piersi – niskie
- ▶ HTM nie jest antykoncepcją
- ▶ Można stosować doustną tabletkę antykoncepcyjną ale ma gorszy profil metaboliczny i działa słabiej protekcyjnie na kości niż HTM

Dziękuję z a uwagę