

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy dotyczące stosowania lokalnej terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzy



Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w składzie:

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski – Warszawa

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Warszawa

prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski – Lublin

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński – Łódź

prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger – Lublin

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Stachowiak – Łódź

na posiedzeniu w dniu 19 czerwca 2011 r. dokonał przeglądu najnowszego piśmiennictwa przedmiotu dotyczącego lokalnej terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzy, koncentrując się szczególnie na aspektach praktycznych prowadzenia tej terapii w świetle obecnego stanu wiedzy.

Przeгляд Menopauzalny 2011; 4: 263–266

Zmiany w układzie moczowo-płciowym po menopauzie określane mianem atrofii urogenitalnej (*urogenital atrophy* – UGA) dotyczą wszystkich narządów układu moczowo-płciowego. Atrofia urogenitalna obejmuje m.in. atrofię nabłonka pochwy, zmniejszenie elastyczności i rozmiarów pochwy, zmianę flory bakteryjnej pochwy, zwiększenie pH pochwy, atrofię sromu i techtaczkę, zmiany zanikowe nabłonka cewki moczowej, zmniejszenie wypełnienia okołocewkowego splotu żylnego oraz zwiększoną aktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Powoduje to wystąpienie u kobiet w wieku menopauzalnym szeregu uciążliwych dolegliwości w postaci świądu sromu, suchości pochwy, upławów, dyspareunii czy dyzurii. Atrofia urogenitalna może leżeć u podłoża konkretnych jednostek chorobowych, takich jak: wtórne stany zapalne sromu, zanikowe starcze zapalenie pochwy i cewki moczowej, nietrzymanie moczu, nawracające infekcje pochwy, cewki i pęcherza moczowego czy zaburzenia statyki narządów moczowo-płciowych. Problem UGA narasta wraz z wiekiem kobiet. Częstość występowania klinicznie jawnych objawów atrofii

pochwowej u kobiet ocenia się na 50% w grupie kobiet 50–60-letnich oraz na 72% u kobiet 70-letnich [1, 2].

Pomimo tego tylko 1/4 kobiet z wyżej wymienionymi dolegliwościami szuka pomocy lekarskiej. Za przyczyny tej sytuacji uznaje się uwarunkowania kulturowe, niechęć pacjentek w tym wieku do odwiedzania ginekologa czy też publikacje nieprzychylnie terapii hormonalnej. Winna jest też część lekarzy prowadzących negatywnie nastawionych do jakiegokolwiek postaci hormonoterapii pomenopauzalnej [3].

Przyczyną UGA jest małe stężenie steroidów płciowych (przede wszystkim estrogenów i androgenów) pojawiające się w okresie menopauzalnym.

W ocenie stopnia nasilenia atrofii pochwowej bardzo przydatna jest skala Glorii Bachmann (*vaginal health index*; tab. I) [4].

Działanie lokalnej terapii hormonalnej

Estrogenoterapia dopochwowa, zwana lokalną terapią hormonalną (*local hormone therapy* – LHT), zastoso-

Tab. I. Skala oceny stopnia nasilenia atrofii pochwowej [4]

	Elastyczność	Sekrecja i charakter wydzieliny pochwowej	pH	Śluzówka pochwy	Nawilżenie
1.	brak	brak	6,1	wybroczyny przed badaniem	brak, zapalenie
2.	zła	skąpa, żółtawa	5,6–6,0	krwawienie przy delikatnym badaniu	brak, brak cech zapalenia
3.	dostateczna	powierzchniowo, skąpa, biaława	5,1–5,5	krwawienie tylko po zadrapaniu	minimalne
4.	dobra	mierna, biaława	4,7–5,0	nie krwawi, cienka	mierne
5.	doskonała	prawidłowa, kłaczkowanie	≤ 4,6	nie krwawi, prawidłowa	prawidłowe

wana u kobiet z UGA odwraca zmiany z nią związane, zwiększając grubość śluzówki i elastyczność ścian pochwy, zmniejszając pH pochwy, przywracając prawidłową mikroflorę pochwy, zabezpieczając drogi moczowo-płciowe przed nawrotowymi stanami zapalnymi, powodując podwyższenie ciśnienia zamykającego w cewce moczowej oraz hamując aktywność mięśnia wypieracza [5].

Zalecenia terapeutyczne

W leczeniu UGA stosować należy przede wszystkim LHT, a nie systemową terapię hormonalną okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT). Powodów jest kilka, a podstawowe dwa to:

- duża skuteczność LHT w zwalczaniu objawów UGA;
- brak większości potencjalnych objawów ubocznych związanych z systemową MHT, w tym przede wszystkim wysoki poziom bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i onkologicznego.

Powyższe spostrzeżenia są ujęte w rekomendacjach Międzynarodowego Towarzystwa Menopauzy (*International Menopause Society* – IMS) i Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (*North American Menopause Society* – NAMS) z ostatniego okresu [3, 5, 6].

Zalecenia praktyczne dotyczące lokalnej terapii hormonalnej

Choć UGA jest jednym z 4 podstawowych wskazań do systemowej MHT, to leczeniem z wyboru wyżej wymienionych stanów winna być LHT. Lokalną terapię hormonalną należy rekomendować w przypadkach, gdy UGA jest jedynym wskazaniem do stosowania estrogenów u kobiet. Pomimo że systemowa terapia estrogenowa również leczy atrofię pochwy, LHT należy preferować, gdy nie ma innych wskazań do terapii systemowej, ponieważ unika się większości ogólnoustrojowych objawów ubocznych i jest ona skuteczniejsza w zwalczaniu dolegliwości miejscowych [3].

Uwagi praktyczne: Tabletki powodują mniej upławów w porównaniu z globulkami i kremami, co może wpływać na preferencję pacjentek. W przypadku dysfunkcji seksualnych dodatkowa lubrykacja pochwy może być korzystna. W tym przypadku indywidualne preferencje pacjentki winny determinować wybór preparatu do LHT.

Objawy pochwowe

Estrogenoterapia jest jednym z najefektywniejszych sposobów leczenia umiarkowanych i silnych objawów atrofii. Większość preparatów do systemowej MHT oraz wszystkie preparaty do LHT mają wskazania do leczenia wyżej wymienionych objawów. Należy zawsze zapytać pacjentkę o skuteczność zwalczania objawów UGA podczas leczenia objawów naczynioruchowych za pomocą

systemowej MHT. Przy nieustępowaniu objawów UGA zalecane jest łączenie obu typów terapii. Do leczenia wyłącznie objawów UGA preferować należy terapię lokalną nad systemową [6].

Funkcje seksualne

Lokalna terapia hormonalna może być skuteczna w znoszeniu dyspareunii – powszechnej przyczyny unikania stosunków płciowych. Terapia ta może poprawić satysfakcję seksualną poprzez poprawę lubrykacji, zwiększając przepływ krwi oraz czucie w tkankach pochwy. Terapia hormonalna okresu menopauzy nie jest rekomendowana jako samodzielna terapia dysfunkcji seksualnych, wliczając w to zmniejszone libido [6].

Układ moczowy

Stosowanie LHT może przynieść korzyści u części kobiet z nagłym nietrzymaniem moczu i towarzyszącą UGA. Nie jest do końca jasne, czy jakkolwiek estrogenoterapia jest efektywna w leczeniu pęcherza nadreaktywnego (*overactive bladder* – OAB). Lokalna terapia hormonalna zmniejsza ryzyko nawracających infekcji układu moczowego (*urinary tract infection* – UTI) przez bezpośredni efekt proliferacyjny na nabłonek cewki i pęcherza, przywracając kwaśne środowisko i mikroflorę pochwy, a tym samym hamując rozwój patogenów związanych z UTI. Lokalna terapia hormonalna ma potwierdzoną klinicznie skuteczność w redukowaniu ryzyka nawrotowych UTI w badaniach o najwyższej sile dowodowości. Żaden preparat do systemowej MHT nie uzyskał dotychczas wskazań do stosowania w schorzeniach układu moczowego [7].

Zaburzenia statyki narządów miednicy mniejszej

Istnieje ograniczona ilość danych pochodzących z badań z randomizacją dotycząca stosowania LHT jako profilaktyki i leczenia zaburzeń statyki narządów miednicy mniejszej (*pelvic organ prolapse* – POP). Lokalna terapia hormonalna w połączeniu z rehabilitacją mięśni dna miednicy mniejszej w okresie przed operacją POP skutkuje redukcją częstości *cystitis* (w tym nawrotów) we wczesnym okresie pooperacyjnym. Lokalna terapia hormonalna to leczenie wspomagające dla kobiet stosujących pessary oraz w okresie okołoperacyjnym leczenia POP [8].

Okołoperacyjna estrogenoterapia dopochwowa

Miejscowe zastosowanie estrogenów u kobiet z cechami UGA – zarówno w okresie przedoperacyjnym, jak i po operacjach obejmujących tkanki pochwy – winno

stać się złotym standardem postępowania w ginekologii operacyjnej. W terapii dostępne są dopochwowe preparaty estriolu i estradiolu w postaci globulek, tabletek i kremów.

Względy bezpieczeństwa endometrium

Leczenie hormonalne UGA u kobiet w wieku menopauzalnym winno być przede wszystkim terapią bezpieczną [9]. Nie ma potrzeby dodawania progestagenu do niskodawkowej LHT stosowanej w celu leczenia UGA. Brak jest również wskazań do monitorowania stanu endometrium u asymptomatycznych kobiet stosujących LHT. Lokalna terapia hormonalna winna być stosowana tak długo, jak długo występują klinicznie jawne objawy UGA. Według danych pochodzących z bazy Cochrane, rozrosty endometrium stwierdzono w dwóch badaniach, w których stosowano krem zawierający estrogen skoniugowany (preparat niedostępny na naszym rynku). Żaden inny estrogen dopochwowy nie wywołał takich zmian. Częstość występowania hiperplazji podczas LHT w najnowszych badaniach jest bardzo mała, zbliżona do częstości w populacji kobiet nieleczonych. Estrogeny w preparatach dopochwowych mogą stymulować endometrium w sposób zależny od dawki hormonu. W związku z tym stosować należy możliwie najniższą efektywną dawkę i nie przekraczać częstości dawkowania zalecanej dla danego preparatu. Stosowanie estrogenów dopochwowych nie wymaga progestagenów dla protekcji endometrium, choć brak jest danych dotyczących leczenia długoterminowego (powyżej roku) [3].

Względy bezpieczeństwa – nowotwory

Dla kobiet leczonych z powodu nowotworów hormonalnie niezależnych postępowanie dotyczące LHT winno być podobne jak u kobiet bez choroby nowotworowej. Natomiast w przypadku nowotworów hormonalnie zależnych wskazania dotyczące stosowania LHT winny zależeć od indywidualnych preferencji pacjentki, po konsultacji z jej onkologiem. Stosowanie niskich dawek estrogenów dopochwowych wiąże się z ograniczonym wchłanianiem hormonów do krążenia ogólnego i powoduje mniejszą liczbę objawów ubocznych niż leczenie systemowe. Skutki długotrwałego stosowania LHT nie są tak dobrze znane jak w przypadku MHT. W leczeniu UGA zarówno dla systemowej MHT, jak i dla LHT rekomendowane jest stosowanie najmniejszych efektywnych dawek estrogenów [5].

Ultraniskodawkowa lokalna terapia hormonalna

Podobnie jak w przypadku systemowej MHT, również w przypadku LHT należy postępować się zasadą stosowania minimalnych dawek estrogenu przy utrzymaniu za-

dawalającego efektu terapeutycznego. W przypadku LHT z estradiolem zastosowanie ultraniskiej dawki 10 µg przy standardowym dawkowaniu (raz dziennie przez 2 tygodnie, a następnie 2 razy na tydzień) powoduje, że pacjentka otrzymuje w przypadku kuracji trwającej rok całkowitą dawkę estradiolu w wysokości 1,14 mg. Co ważne, istnieją dowody na skuteczność kliniczną tak niskiej dawki estradiolu w leczeniu UGA [10]. Wybór dawki estrogenu stosowanego w ramach LHT powinien być indywidualizowany, a naczelnym kryterium powinna być skuteczność eliminowania objawów atrofii urogenitalnej [11].

Lokalną terapię hormonalną i MHT można lub wręcz należy połączyć w przypadku:

- utrzymujących się w trakcie MHT objawów atrofii urogenitalnej;
- pojawienia się lub występowania wskazań do MHT u kobiet stosujących już terapię dopochwową.

Podsumowanie

Dopochwowe podawanie estrogenów ma przewagę nad drogą doustną lub domięśniową ze względu na omińnięcie krążenia wrotnego, co daje korzystniejszy profil bezpieczeństwa i tolerancji. Estrogenoterapia dopochwowa wiąże się z minimalnym, w porównaniu z innymi drogami stosowania, obciążeniem ogólnoustrojowym podawanym hormonem steroidowym (i jego metabolitami). Leczenie atrofii pochwowej za pomocą LHT nie jest związane z potencjalnym ryzykiem, jakie niesie systemowa MHT w postaci raka sutka, zawału serca czy udaru mózgu. Jest to terapia bezpieczna i skuteczna, z małą ilością przeciwwskazań. Lokalna terapia hormonalna to najlepsze i najbardziej logiczne leczenie UGA. Wykonywanie zabiegów operacyjnych obejmujących pochwę i tkanki sąsiednie u pacjentki z obiektywnymi wykładnikami UGA, bez uprzedniego zastosowania u niej estrogenoterapii dopochwowej, należy w świetle obecnego stanu wiedzy uznać za błąd w sztuce lekarskiej.

Żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na wskazany temat na dzień przeprowadzenia przeglądu piśmiennictwa. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Stachowiak G, Pertyński T. Kliniczne aspekty atrofii urogenitalnej u kobiet. *Przeegl Menopauz* 2011; 1: 1-4.
2. Indhavivadhana S, Leerasiri P, Rattanachaiyanont M, et al. Vaginal atrophy and sexual dysfunction in current users of systemic postmenopausal hormone therapy. *J Med. Assoc Thai* 2010; 93: 667-75.

3. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 509-22.
4. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995; 22 Suppl: S1-5.
5. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al; North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-602.
6. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
7. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD001500.
8. Ismail SI, Bain C, Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD007063.
9. Ulrich LS, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 228-37.
10. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219-27.
11. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). <http://www.fda.gov/cder/guidance/5670dtf.pdf>.