

PROTOCOL

TERAPIA MENOPAUZEI

1. INTRODUCERE

Definiție

Menopauza sau climacteriul este perioada din viața fiecărei femei marcată de dispariția permanentă a menstruației din cauza reducerii secreției hormonale ovariene, ce apare natural sau indusă prin chirurgie, chimioterapie, iradiere.

Menopauza naturală se recunoaște după o perioadă de 12 luni de amenoree, care nu este asociată cu o altă patologie.

Vârsta medie a menopauzei este de 51 ani, cu variații individuale între 35 și 55 ani.

Tranziția la menopauză poate acoperi câțiva ani. Vârsta medie a perioadei de tranziție la menopauză este de 47,5 ani și durează de obicei 4 – 5 ani.

Menopauza se întinde până la 65 ani, după care urmează perioadă de senescență.

Simptome

Manifestările menopauzei sunt consecințele îmbătrânirii și disfuncției ovarului și se caracterizează prin:

- simptome vasomotorii (valuri de căldură, transpirații nocturne) – la 50% dintre femei;
- uscăciune vaginală la o treime din cazuri;
- tulburări ale somnului (favorizate în special de tulburările vasomotorii) la 40-50% din cazuri;
- iritabilitate și alte inconstanțe și cu frecvență variabilă (tulburări menstruale, urinare, ale sexualității, ale calității vieții).

Menopauza mai determină și alte modificări somatice care au impact asupra sănătății pe termen lung:

- boala vasculară coronariană și cerebrală;
- osteoporoza;
- deteriorarea funcțiilor nervoase superioare: anxietate, depresie, tulburări ale memoriei, tulburări de concentrare.

Scăderea producției estrogenice în menopauza naturală sau indusă a fost considerată cauza primară a creșterii riscului cardiac și este asociată cu multiple efecte negative asupra vaselor, profilului lipidic, metabolismului, carbohidraților, sistemelor fibrinolitice și al coagulării. *Aceste date sunt substratul fiziopatologic al protocoalelor actuale ce susțin importanța terapiei hormonale estrogenice precoce, înaintea apariției și consolidării leziunilor aterosclerotice sau degenerative, în așa numita perioadă “fereastra de oportunitate”.*

- creșterea concentrației serice a trigliceridelor și scăderea eliminării lor
- creșterea concentrației serice a LDL-colesterolului cu creșterea particulelor mici dense de LDL-colesterol
- scăderea concentrației serice a HDL-colesterolului
- creșterea concentrației insulinei cu scăderea eliminării ei și a secreției pancreatice de insulină
- creșterea acidului uric

- creșterea fibrinogenului, factorului VII și VIIIc, scăderea activității antitrombinei III, creșterea inhibitorului activatorului plasminogenului-1 (PAI-1), modificări care se asociază cu creșterea adipozității centrale, asemănătoare celei masculine.

Aceste modificări se constituie într-o situație cât se poate de favorabilă dezvoltării aterosclerozei, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 și sunt asemănătoare sindromului X, descris ca o asociere de trei boli majore (diabet zaharat noninsulinodependent, hipertensiune esențială, boală arterială coronariană, unite prin insulinoresistență).

2. SCOP

Ghidul clinic

Ghidul clinic pentru „Terapia menopauzei” se adresează medicilor de specialitate obstetrică-ginecologie, și medicilor de familie ce tratează aspecte legate de patologia indusă/asociată de menopauză și este redactat pentru controlul patologiei specifice menopauzei, cu referi la riscurile și beneficiile terapiei recomandate în raport cu patologia cronică asociată/agravată de menopauză.

Ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni vis-a-vis de tratamentul menopauzei.

Ghidul protejează practicianul din punct de vedere al acuzațiilor de malpraxis legate de tratamentul menopauzei.

3. EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

Recomandare: abordarea interdisciplinară a patologiei induse și/sau asociată de menopauză.

Standard: Stabilirea diagnosticului de menopauză și a tulburărilor ei pe următoarele criterii clinice:

- debutul menopauzei de la 35-55 ani;
- amenoree de minimum un an;
- existența sindromului climacteric- valuri de căldura, transpirații, iritabilitate;
- manifestări de atrofie urogenitală;
- suferințe osteoarticulare;
- tulburări ale dispoziției, a memoriei și a cogniției;
- scăderea libidoului, apariția dispareuniei;
- anamneza;
- examenul clinic general-talie, greutate, tensiune arterială

Acest context clinic nu impune dozări hormonale pentru dovedirea scăderii estrogenilor și creșterea FSH-ului.

Standard: În cazul inițierii unei TH se indică:

- glicemia
- trigliceride
- HDL și LDL colesterol
- funcția hepatică
- explorarea coagulării
- citologia cervico vaginală
- mamografia ambilor sâni și a axilei
- EKG

Terapia hormonală la menopauză interferă cu patologia cardiovasculară, cu coagularea, cu funcția hepatică și creșterea riscului neoplaziilor estrogeno dependente

Recomandare: Dozarea estrogenilor și a FSH-ului se cere în următoarele cazuri:

- la femei sub vârsta recunoscută ca vârsta de menopauză;

- după intervenții în sfera genitală (histerectomie și ovariectomie);
- după terapii oncologice;
- pentru evaluarea genitală se recomandă ultrasonografie (transvaginal, unde este posibil, pentru mai mare acuratețe).

Examenul ecografic pelvin permite aprecierea grosimii endometrului în dublu strat și a ovarelor.

Standard: Pentru aprecierea densității masei osoase medicul trebuie să recomande la toate cazurile:

- măsurarea taliei;
- măsurarea greutății corporale;

Recomandare: Pentru evaluarea osteopeniei/osteoporozei se recomandă

- osteodensitometrie (falangiană/calcaneu)
- dual energy x-ray absorptiometry (DXA)

DXA este de preferat când este posibil pentru: șold, col femural, coloana lombară, cu stabilirea scorurilor de densitate minerală osoasă

Recomandare: Se recomandă efectuarea DXA în următoarele cazuri:

- la toate femeile ≥ 65 ani
- la toate femeile cu istoric medical de pierdere osoasă
- la femei sănătoase mai < 65 ani, care au unul sau mai mulți factori de risc
- fracturi anterioare de la debutul menopauzei (altele decât ale craniului, oaselor feței, gleznei, degetelor mâinilor, halucelui)
- femei slabe (greutatea < 58 kg) sau IMC < 21 kg/m²
- istoric de fracturi de șold la un părinte
- fumătoare
- consumatoare de alcool
- sub terapie cortizonică de peste trei luni pentru alte boli

4. CONDUITĂ

Indicațiile terapiei hormonale la menopauză

Recomandare: Se recomandă terapia hormonală pentru femeile cu

- valuri de căldură moderate și severe sau alte simptome vasomotorii, femeilor aflate la menopauză cu vârsta până la 50 ani și femeilor în primii 5 ani după 50 ani, care nu au factori de risc evidențiați pentru leziuni aterosclerotice instalate
- simptome genito-urinare

TH nu este indicația de primă linie în prevenirea și reducerea fracturilor datorită riscurilor și a existenței altor medicamente alternative antiabsorbitive eficiente.

TH estrogenică/estropogestronică poate fi recomandată la instalarea menopauzei pentru prevenirea tulburărilor cognitive și/sau psihologice. Pentru tulburările libidoului la femei în postmenopauză se recomandă- tibolonum (LIVIAL) sau androgenii pe termen scurt.

Contraindicațiile terapiei hormonale la menopauză

Standard:

- sângerări vaginale neexplicate
- boli hepatice active
- tromboze active/istoric de tromboze venoase profunde sau pulmonare
- boala cardiovasculară diagnosticată
- Lupus Eritematos Diseminat
- antecedente de cancer mamar
- cancer mamar sau endometru

Recomandare: Se recomandă medicului să contraindica terapia hormonală la menopauză, femeilor cu :

- boli active ale veziculei biliare
- istoric de migrene
- creșterea trigliceridelor serice
- istoric puternic de cancer de sân (mai mult decât un caz la rude de gradul I)
- istoric de fibroame
- hiperplazie atipică ductală mamară

Consilierea pacientelor cu privire la beneficiile/riscurile terapiei la menopauză pe termen scurt, mediu și lung

Standard:

Pacienta căreia i se administrează TH în regim secvențial, trebuie informată de medic că va sângera pe cale vaginală, în primele zile după terminarea progestativului/progesteronului.

Medicul trebuie să informeze pacienta asupra beneficiilor TH.

Femeile trebuie informate că folosirea TH-ului se asociază cu riscuri potențiale, tromboembolie pulmonară, accidente vasculare, coronariene și cerebrale și cancer mamar. Aceste riscuri cresc cu vârsta femeii și durata folosirii, dar sunt variabile ca rată după preparatele folosite. La femeile ≥ 65 ani crește și riscul bolii Alzheimer.

Medicul trebuie să informeze pacienta cu TH în regim continuu-combinat de tipul estrogen+progestativ/progesteron zilnic:

- că în primul an poate apărea sângerarea vaginală la intervaluri neregulate impredecibile;
- că în decurs de 9-12 luni endometrul devine atrofic și sângerarea vaginală dispăre.

Pacientele care încep TH după mulți ani de la instalarea menopauzei nu vor avea sângerare de privație.

Medicul trebuie să solicite pacientei care va primi TH să semneze un consimțământ informat.

Consilierea pacientelor în raport cu riscurile potențiale ale TH.

Patologia veziculei biliare la menopauză și TH

Standard: femeilor cu patologie veziculară simptomatică se recomandă începerea TH numai după colecistectomie.

Terapia hormonală crește riscul patologiei veziculei biliare, risc ce crește cu cât pacientele sunt mai vârstnice și cu obezitate.

Patologia cardiovasculară la menopauză – boala coronariană la menopauză și TH

Opțiune medicul poate recomanda TH cu precauție în prevenția bolii coronariene la femei tinere (între 35 și 45 ani) cu menopauză prematură sau chirurgicală.

Există evidențe insuficiente asupra beneficiilor sau riscurilor.

Medicul poate indica TH în primii 5 ani de la instalarea menopauzei și pentru reducerea riscului coronarian, la femei fără ateroscleroză instalată.

Alegerea momentului de începere a TH înseamnă totul, femeile mai tinere la menopauză care au luat fie estrogeni, fie estrogeni+progestativ în primii 4 ani de la începutul menopauzei au avut un risc de 30% mai redus de boală coronariană față de femeile de aceeași vârstă ce nu au luat TH și că nu există beneficii coronariene la femei ce încep TH ≥ 10 ani de la începutul menopauzei sau după 60 ani.

Recomandare: Se recomandă medicului să indice cu predilecție calea de administrare a TH, în scopul reducerii riscului aterogenic. TH orală crește nivelul trigliceridelor și a Proteinei C reactive, elemente de risc aterogenic.

Accidentele vasculare cerebrale (STROKE) la menopauză

Standard: Medicul nu trebuie să recomande TH pentru prevenția accidentelor vasculare cerebrale, cu cât au trecut mai mulți ani peste vârsta de 50 ani.

TH crește riscul de accident vascular cu cât vârsta pacientelor este mai avansată.

Standard: Medicul trebuie să nu recomande terapia cu estrogeni singuri pentru a reduce riscul recurenței accidentelor vasculare cerebrale.

Riscul tromboembolic la menopauză

Standard: Medicul trebuie să nu recomande TH femeilor cu istoric de tromboembolism.

TH s-a dovedit a dubla riscul de tromboembolism variabil cu tipul de estrogeni, durata folosirii, calea de administrare. Prin efectele estrogenilor de a crește coagularea și prin scăderea fibrinolizei evidente la terapia orală și absente cu terapia transdermică atât la femei sănătoase.

Standard: Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză să oprească TH perioperator în cazul fracturilor membrelor inferioare sau pentru alte motive chirurgicale pentru a preveni tromboembolismul pulmonar.

Boala Alzheimer și TH

Recomandare – se recomandă medicului să indice TH estrogenică/estropogestronică femeilor în primii ani de la instalarea menopauzei, pentru tulburări ale cogniției.

S-a sugerat o reducere a dezvoltării bolii Alzheimer la femei la începutul menopauzei sub TH.

Standard: Medicul trebuie să nu recomande terapia estrogenică la femei vârstnice (≥ 65 ani) cu boala Alzheimer (BA) instalată (de intensitate ușoară sau medie).

TH nu ameliorează memoria, concentrarea și atenția, abilitățile verbale.

Hiperplazia și cancerul endometrial

Standard: Medicul nu trebuie să recomande terapia numai cu estrogeni femeilor cu uter intact, datorită riscului crescut de hiperplazie și carcinom endometrial.

TH continuu combinată nu crește RR de carcinom endometrial fapt dovedit de RCT.

Standard: Medicul nu trebuie să indice TH numai cu estrogeni femeilor hysterectomizate dacă această terapie este necesară.

La femeile cu uter intact se pot indica diferite regimuri estropogestronice.

- secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 10-14 zile lunar sau
- secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 14 zile la interval de 3 luni sau mai recent secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat câte 3 zile/săptămână alături de estrogen administrat zilnic.

Cea mai bună protecție este oferită de regimul estropogestronic continuu combinat.

Riscul cancerului ovarian sub TH multiplu

Standard: Medicul trebuie să nu recomande TH pentru prevenția cancerului ovarian la menopauză. Sub TH există un risc de cancer de ovar variabil după tipul de regim de terapie estropogestronică.

Riscul cancerului mamar sub TH

Standard: Medicul trebuie să informeze pacienta că sub TH există un risc de cancer mamar apropiat celui asociat menopauzei naturale (2,3% VS 2,8%).

Medicul trebuie să nu recomande TH femeilor cu istoric de cancer mamar.

Indiferent de regimul prescris, medicul trebuie să informeze femeia că riscul de cancer mamar scade după întreruperea TH, riscul nefiind mai mare după 5 ani de la întreruperea TH față de cel al femeilor netratate.

Medicul trebuie să nu recomande femeilor cu istoric de cancer mamar nici un regim de TH, nici un tip de preparat hormonal.

Creșterea riscului de cancer mamar invaziv este asociată tuturor formelor de preparate (orale, transdermice, implanturi) și de regimuri terapeutice (secvențial, continuu combinat)

Standard: Medicul trebuie să nu recomande Tibolonumul femeilor cu istoric de cancer mamar sau în investigație pentru cancer mamar.

Tibolonum se asociază unui risc crescut de cancer mamar(MWS)

Riscul cancerului colorectal și TH

Standard: Medicul trebuie să nu administreze TH de primă intenție, pentru prevenția cancerului colorectal.

Alegerea terapiei la menopauză

Standard: Medicul trebuie să :

- administreze TH în cea mai redusă doză și pentru intervalul cel mai scurt, necesar controlului simptomelor;
- reevalueze necesitatea continuării TH la intervale de 6-12 luni;
- limiteze prescrierea TH sistemic la maxim 5 ani;
- țină cont în procesul de stabilire a terapiei de următorii factori :
 - istoric;
 - evaluare și diagnostic;
 - riscurile și beneficiile terapiei propuse.

Medicul trebuie să recomande femeilor în menopauză, cu uter intact, terapie combinată, estroprogesterică/estroprogestativă pentru substituție hormonală în raport cu perioada amenoreei.

Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de un an până la doi ani preparate pentru administrare secvențială cu progesteron/progestativ 10 – 14 zile.

Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de peste 2 ani preparate pentru administrare continuu combinată cu estrogeni și progesteron/progestativ zilnic.

Recomandare:

Se recomandă medicului să indice medicamente adjuvante:

- suplimentare cu calciu;
- suplimentare cu vitamina D3;
- suplimentare cu vitamina E;
- suplimentare cu acid folic, vitamina B6.

Opțiune - Medicul poate să indice femeilor nefumătoare, sănătoase, între 35 și 50 ani cu sindrom climacteric estrogeni sintetici (ethinylestradiolum) 28 zile sub forma de contraceptiv oral combinat.

Terapia cu COC controlează sindromul climacteric, este urmată de hemoragia de privație estroprogesterică și previne cancerul endometrial.

Regimul de terapie hormonală la menopauză

Alegerea între terapia cu estroprogestative sau numai cu estrogeni

Standard : Femeilor cu uter intact medicul trebuie să e administreze obligatoriu și progestativ/progesteron.

Administrarea progestativului/progesteronului evită riscul de hiperplazie/carcinom endometrial.

Standard : Medicul trebuie să indice tratament numai cu estrogeni la femeile care au suferit histerectomie

Alegerea între terapia hormonală pe termen scurt sau termen lung

Standard: TH pe termen scurt reprezintă strategia care trebuie aleasă de medic pentru pacientele cu valuri de căldură.

Se apreciază că folosirea de maxim 5 ani este fără riscuri.

Standard: Medicul trebuie să întrerupă TH în cazul apariției sub TH a :

- trombozelor venoase profunde;
- infarctului miocardic;
- accidentului vascular cerebral;
- modificărilor metabolice cu risc crescut ateromatos;
- cancerului mamar.

Opțiune – Medicul poate să indice oprirea TH brusc sau lent.

Alegerea între terapia secvențială sau continuu combinată în cadrul terapiei estro-progesteronice

Opțiune - când se folosește terapia combinată medicul poate opta pentru administrarea progestativului/progesteronului secvențial sau continuu.

Progesteronul/progestativul este necesar protecției endometrului de hiperplazie/cancer.

Conduita în cazul efectelor adverse

Efecte adverse ale terapiei hormonale

Standard : Medicul trebuie să informeze pacienta că cele mai frecvente efecte secundare ale estrogenilor sunt:

- greață;
- cefalee;
- tensiune mamară;
- sângerare vaginală;
- creșterea ponderală;
- edeme;
- sindrom asemănător celui premenstrual;
- depresie;
- iritabilitate

Recomandare – dacă efectele secundare persistă se recomandă:

- să se modifice combinația sau calea de administrare
- să se reducă doza
- să se întrerupă administrarea TH

Alternative la terapia hormonală la menopauză

Opțiune – medicul poate opta la femeile cu sindrom climacteric care nu doresc terapia hormonală, pentru recomandarea uneia dintre medicamentele alternative:

STEAR – tibolonum;

SERM – raloxifenum;

Fitoestrogeni - isoflavonele derivate de soia sau trifoi, lignani și cumestan; androgeni; antidepresive - venlafaxinum, paroxetinum sau fluoxetinum; agoniștia 2 adrenergici- clonidinum oral.

Managementul sângerării anormale/amenoreei sub TH

Standard : Medicul trebuie să indice biopsia endometrială la pacientele sub TH la menopauză dacă:

- pacientele sub TH secvențială au sângerare neprogramată sau înaintea zilei a 6-a de progestativ;
- pacientele sub TH continuu combinată sângerează după 6-9 luni de tratament;
- pacientele sângerează după instalarea amenoreei;
- pacientele sub TH continuu combinată sângerează abundent mai mult decât în perioada menstruală naturală

Recomandare – dacă biopsia endometrială arată endometru proliferativ, se recomandă medicului să dubleze doza de progestativ/progesteron, sau pacienta poate fi trecută pe regim secvențial.

La pacientele cu sângerare anormală sub TH se recomandă medicului să indice ultrasonografie transvaginală considerând ca limită pentru grosimea endometrului în dublu strat valoarea de 4 mm.