Menopauzalny zespół moczowo-płciowy. Stanowisko North American Menopause Society (NAMS) z 2020 roku

Menopause: The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society.
The Journal of The North American Menopause Society, 2020; 27 (9): 976–992. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609
https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/inne/264629,menopauzalny-zespol-moczowo-plciowy-stanowisko-north-american-menopause-society-z-2020-roku

Niniejsze stanowisko zostało opracowane przez North American Menopause Society (NAMS; w tym przez przedstawicieli Zarządu NAMS i innych ekspertów ds. zdrowia kobiecego. Zespół redakcyjny: Stephanie S. Faubion, MD, MBA, FACP, NCMP, IF; Sheryl A. Kingsberg, PhD; Jan L. Shifren, MD, NCMP, FACOG; Caroline Mitchell, MD, MPH; Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG, NCMP; Lisa Larkin, MD, FACP, NCMP, IF; Susan Kellogg Spadt, PhD, CRNP, IF, FCST, CSC; Amanda Clark, MD, MCR, NCMP, FACOG; James A. Simon, MD, CCD, NCMP, IF, FACOG. Członkowie Rady Powierniczej przeprowadzili niezależny przegląd i rewizję, a następnie zaakceptowali niniejsze stanowisko 5 maja 2020 roku.
Opracowanie niniejszego stanowiska było możliwe dzięki wsparciu finansowemu NAMS Education & Research Fund. Prace nie były finansowane przez firmy komercyjne. Adres korespondencyjny: The North American Menopause Society, 30 100 Chagrin Blvd, Suite 201, Pepper Pike, OH 44 124. E-mail: info@menopause.org. Strona internetowa: www.menopause.org.

Tłumaczył Krzysztof Mościcki

Skróty: AI (*aromatase inhibitor*) – inhibitor aromatazy; BW – bakteryjna waginoza; CE (*conjugated estrogens*) – skoniugowane estrogeny; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; ChSN – choroba sercowo-naczyniowa; DHEA – dehydroepiandrosteron; ER (*estrogen receptor*) – receptor estrogenowy; ET (*estrogen therapy*) – terapia estrogenowa; GSM (*genitourinary syndrome of menopause*) – menopauzalny zespół moczowo-płciowy; HT (*hormonal therapy*) – terapia hormonalna; NM – nietrzymanie moczu; QOL (*quality of life*) – jakość życia; PFPT (*pelvic floor physical therapy*) – fizykoterapia dna miednicy; RR (*relative risk*) – ryzyko względne; USG – badanie ultrasonograficzne; VMI (*vaginal maturation index*) – wskaźnik dojrzewania komórek nabłonka pochwy; VVA (*vulvovaginal atrophy*) – zanik błony śluzowej sromu i pochwy; ZUM – zakażenie układu moczowego; ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Streszczenie

Cel: Aktualizacja i poszerzenie o nowe dane poprzedniego dokumentu North American Menopause Society (NAMS) z 2013 roku dotyczącego leczenia menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego,

którego składową stanowi objawowy zanik błony śluzowej sromu i pochwy.

Metody: Grupa uznanych ekspertów z dziedziny zdrowia układu moczowo-płciowego dokonała przeglądu piśmiennictwa, aby ocenić nowe dane dotyczące hormonalnych terapii dopochwowych, a także inne dostępne lub opracowywane możliwości leczenia menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego. Przeszukano bazę PubMed, znajdując opracowania na temat zaniku błony śluzowej sromu i pochwy oraz zespołu moczowo-płciowego, które ukazały się od momentu publikacji w 2013 roku stanowiska towarzystwa w sprawie farmakologicznych i niefarmakologicznych metod leczenia zaniku błony śluzowej pochwy u kobiet po menopauzie. Opracowane na podstawie analizy piśmiennictwa oraz dodane wnioski i ustalone zalecenia zostały następnie przeanalizowane i zaaprobowane przez członków zarządu NAMS.

Wyniki: Menopauzalny zespół moczowo-płciowy występuje u 27–84% kobiet po menopauzie i może w znaczący sposób pogarszać zdrowie, czynności seksualne i jakość życia. Często jest niedostatecznie rozpoznawany i leczony, choć w większości przypadków można podjąć skuteczną terapię. W Kanadzie i USA można kupić zarówno wiele preparatów dostępnych bez recepty, jak i przepisywanych na receptę leków zarejestrowanych przez instytucje rządowe do stosowania z powyższych wskazań. Skuteczność tych preparatów (takich jak lubrykanty i środki nawilżające błonę śluzową pochwy, dopochwowe estrogeny i dehydroepiandrosteron, działające systemowo leki hormonalne oraz ospemifen, wybiórczy modulator receptora estrogenowego) zależy od stopnia nasilenia objawów. Nie przeprowadzono jednak badań klinicznych z długim okresem obserwacji dotyczących bezpieczeństwa względem endometrium dopochwowych preparatów estrogenowych i dehydroepiandrosteronu oraz ospemifenu. Nie ma wystarczających danych z badań z grupą kontrolną z placebo poświęconych terapii wykorzystującej energię, w tym laserową, pozwalających na wysunięcie wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa albo na wydanie rekomendacji.

Wnioski: Dzięki podejmowaniu działań edukacyjnych, a także prawidłowemu rozpoznawaniu oraz zwalczaniu objawów zespołu moczowo-płciowego klinicyści mogą się przyczynić do poprawy jakości życia seksualnego i ogólnej jakości życia kobiet po menopauzie. Dobór metod leczenia zależy od nasilenia objawów, skuteczności i profilu bezpieczeństwa preparatów u poszczególnych pacjentek, a także od osobistych preferencji samej kobiety. Dostępne bez recepty preparaty niehormonalne skutecznie zwalczają większość łagodnych objawów zanikowych. Niskodawkowe dopochwowe preparaty estrogenów, dopochwowy dehydroepiandrosteron, systemowa estrogenoterapia i ospemifen są skutecznymi metodami leczenia zespołu moczowo-płciowego o umiarkowanym i silnym nasileniu. W przypadku stosowania miejscowo działających niskodawkowych preparatów estrogenowych, dehydroepiandrosteronu lub ospemifenu podawanie progestagenu nie jest konieczne. Należy jednak podkreślić, że opublikowane dotychczas wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa względem endometrium pochodzą z badań klinicznych trwających co najwyżej rok.

Nie opublikowano wystarczających danych na temat profilu bezpieczeństwa dopochwowych estrogenów i dehydroepiandrosteronu oraz ospemifenu u kobiet leczonych z powodu raka piersi. W tej grupie pacjentek należy zawsze brać pod uwagę zarówno indywidualne potrzeby każdej kobiety, jak i zalecenia prowadzącego ją onkologa.

Mianem menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego (GSM) określa się objawy podmiotowe i przedmiotowe spowodowane wpływem niedoboru estrogenów na kobiece drogi moczowo-płciowe. Objawy GSM występują bardzo często, nawet u 27–84% kobiet w okresie pomenopauzalnym[1-4].

W badaniu obejmującym ponad 900 kobiet poddawanych rutynowym badaniom, GSM wykryto u 84% kobiet 6 lat po menopauzie[4]. Główne symptomy podmiotowe obejmują uczucie suchości w pochwie i ból podczas stosunków płciowych, pieczenie i dyzurię. W przeciwieństwie do objawów naczynioruchowych, których natężenie zwykle zmniejsza się samoistnie z czasem, GSM ma zazwyczaj postępujący charakter, o ile nie zostanie wdrożone skuteczne leczenie. Pomimo powszechnego występowania GSM i braku poprawy bez podjęcia terapii, tylko niewielka część kobiet szuka pomocy lub otrzymuje jej propozycję od pracowników opieki zdrowotnej[5,6].

W badaniu 1858 kobiet z USA będących w okresie pomenopauzalnym i odczuwających dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego, 50% nie stosowało żadnej terapii z tego powodu[6]. Niechęć zarówno pacjentek, jak i personelu medycznego do poruszania kwestii objawów ze strony układu moczowo-płciowego i obaw dotyczących bezpieczeństwa terapii hormonalnych przyczynia się do ograniczeń diagnostyki i leczenia GSM[7,8].

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy może wywierać istotny wpływ na zdrowie seksualne i jakość życia (QOL) pacjentki9. Kobiety nieaktywne seksualnie również mogą doświadczać dokuczliwych objawów GSM, wpływających na codzienną aktywność[10]. W prowadzonym online badaniu VIVA (Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes) w 6 krajach objęto ankietą 3520 kobiet w okresie pomenopauzalnym – 45% uczestniczek zgłosiło objawy ze strony pochwy, a 75% z nich uważało, że wpływają one niekorzystnie na ich życie codzienne[11]. U 48% spośród 500 kobiet z USA objętych badaniem VIVA, odczuwających dyskomfort w pochwie najczęstszymi objawami były suchość i ból podczas współżycia. Respondentki z USA zgłaszały niekorzystny wpływ objawów na:

- życie codzienne (80%),
- życie seksualne (75%),
- atrakcyjność seksualną (68%),
- postrzeganie swojego wieku (36% kobiet miało poczucie, że są już stare),
- małżeństwo / związek partnerski (33%),
- samoocenę (26%),
- QOL (25%).

Badanie ankietowe prowadzone w populacji kobiet w USA, określone mianem REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes)[7], objęło 3046 kobiet, u których występowały objawy zaniku pochwy i sromu (VVA). Zdaniem ankietowanych symptomy te:

- doprowadziły do pewnego stopnia utraty intymności w związkach (85%),
- zmniejszyły ich satysfakcję ze współżycia (59%),
- niekorzystnie wpłynęły na związek (47%),
- niekorzystnie wpłynęły na jakość snu (29%),
- ogólnie zmniejszyły satysfakcję z życia (27%).

W niniejszym uaktualnionym stanowisku przedstawiono przegląd najnowszego stanu wiedzy na temat zachodzących z wiekiem zmian w błonie śluzowej dróg moczowo-płciowych oraz ocenę bezpieczeństwa i skuteczności preparatów stosowanych w łagodzeniu objawów GSM u kobiet po menopauzie.

Metody

Dziewięcioosobowy zespół ekspertów, w którego skład weszli zarówno doświadczeni klinicyści, jak i naukowcy badający zagadnienia związane z układem moczowo-płciowym, dokonał przeglądu ostatnio opublikowanych doniesień na temat strategii postępowania, w tym z zastosowaniem dopochwowych preparatów estrogenowych, dopochwowego dehydroepiandrosteronu (DHEA), ospemifenu i innych dostępnych lub opracowywanych metod leczenia objawowego GSM.
W przeglądzie piśmiennictwa użyto haseł *genitourinary syndrome of menopause/GSM*, *vulvovaginal atrophy/ VVA*, *atrophic vaginitis*, *dyspareunia*, *vaginal dryness i vaginal lubrication*. Jeśli dane były sprzeczne lub niewystarczające do sformułowania wniosków, ustalano opinię opartą na konsensusie. Po opracowaniu roboczej uaktualnionej wersji dokumentu eksperci przekazali ją członkom zarządu NAMS, którzy dokonali przeglądu i oceny, zamieszczając własne komentarze i poprawki. W skład zarządu towarzystwa wchodzą zarówno klinicyści, jak i badacze z różnych dziedzin i specjalności. Zaakceptowali oni zmienioną treść dokumentu, który został potem ostatecznie zweryfikowany przez zespół ekspertów.

Terminologia

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy manifestuje się występowaniem objawów podmiotowych i przedmiotowych wynikających z niedoboru estrogenów w kobiecym układzie moczowo-płciowym, w tym w pochwie, wargach sromowych, cewce moczowej i pęcherzu moczowym[12]. Zespół obejmuje objawy podmiotowe, takie jak suchość, pieczenie i podrażnienie w obrębie narządów płciowych, a także objawy i zaburzenia ze strony dróg moczowych, takie jak dyzuria, parcia naglące i nawracające zakażenia układu moczowego (ZUM), oraz ból i suchość pochwy związane ze współżyciem płciowym. Zmiany i objawy fizykalne są zróżnicowane. Kobiety mogą doświadczać wszystkich symptomów podmiotowych i przedmiotowych lub tylko niektórych, a w celu

potwierdzenia rozpoznania konieczne jest stwierdzenie ich uciążliwości. Należy wykluczyć inne przyczyny podobnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, w tym dermatozy sromu, zakażenie lub raka.

Jeden z elementów GSM stanowi **VVA**[13]. Chociaż w przeszłości termin ten był powszechnie stosowany do opisu zmian zachodzących po menopauzie w drogach moczowo-płciowych, ma swoje ograniczenia – opisuje obraz tkanek układu płciowego, ale nie związane z nimi objawy podmiotowe, nie obejmuje zmian w drogach moczowych wynikających z niedoboru estrogenów, a samo pojęcie **„zanik"** budzi u kobiet negatywne konotacje. Termin GSM powstał podczas konferencji uzgodnieniowej ekspertów[12], a następnie został przyjęty jako preferowany przez wiele towarzystw specjalistycznych, w tym NAMS i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Anatomia i fizjologia

Układ płciowy i dolny odcinek dróg moczowych u kobiet mają wspólne pochodzenie embriologiczne, a cewka moczowa, trójkąt pęcherza moczowego, przedsionek pochwy i górna część pochwy wywodzą się z tej samej zatoki moczowo-płciowej, której tkanki są bogate w receptory estrogenowe (ER)[14].

Z zatoki moczowo-płciowej wykształcają się również struktury sromu, natomiast nabłonek pokrywający wargi sromowe większe pochodzi z ektodermy. Ściana pochwy zbudowana jest z błony śluzowej pokrytej nabłonkiem wielowarstwowym płaskim i leżącej pod nią warstwy mięśniowej, otoczonej od zewnątrz warstwą tkanki włóknistej. W okresie produkcji endogennych estrogenów, a więc od momentu dojrzewania do menopauzy, błona śluzowa pochwy u większości kobiet jest gruba, pofałdowana, silnie unaczyniona i dobrze nawilżona.

Głównym czynnikiem regulującym homeostazę pochwy i dolnego odcinka dróg moczowych są estrogeny. Receptory estrogenowe typu α znajdują się w tkankach pochwy u kobiet zarówno przed menopauzą, jak i po niej, natomiast ekspresja receptorów typu β w tkankach pochwy u kobiet po menopauzie jest prawdopodobnie tylko niewielka lub nie występuje wcale. Uważa się, że terapia estrogenowa (ET) nie wywiera większego wpływu na ekspresję receptorów typu β[15,16]. Zagęszczenie ER jest największe w pochwie i zmniejsza się stopniowo w obrębie zewnętrznych narządów płciowych aż do granicy skóry. Odwrotne zależności występują natomiast w przypadku receptorów androgenowych, których jest mniej w tkankach pochwy, a więcej w obrębie zewnętrznych narządów płciowych. Receptory progesteronowe znajdują się w obrębie pochwy i w nabłonku przejściowym okolicy połączenia sromu i pochwy[17].

Receptory estrogenowe stwierdzono także w neuronach układu autonomicznego oraz neuronach czuciowych zaopatrujących okolicę pochwy i sromu. Jak opisywano, stosowanie ET zmniejsza gęstość neuronów czuciowych przekazujących informacje o bodźcach bólowych (nocyceptorów) w obrębie pochwy, co może się przyczyniać do złagodzenia dyskomfortu związanego z GSM[18]. W odniesieniu do dolnych dróg moczowych ER i receptory progesteronowe wykryto w cewce moczowej, pęcherzu

moczowym i mięśniach dna miednicy[14].

Zmiany fizjologii nabłonka błony śluzowej pochwy zachodzące po menopauzie nie zostały w pełni poznane. Badania prowadzone z wykorzystaniem hodowli komórek nabłonka szyjki macicy i pochwy wykazały, że zjawiska starzenia się i zmniejszania stężeń estrogenów są niezależnymi czynnikami zmniejszającymi przepuszczalność komórek części pochwowej szyjki macicy, czego konsekwencją może być suchość pochwy[19]. W przypadku zaniku błony śluzowej, w mikroskopowym badaniu preparatów bezpośrednich stwierdza się więcej niż jeden leukocyt na każdą komórkę nabłonka oraz niedojrzałe pochwowe komórki nabłonkowe o stosunkowo dużych jądrach (komórki warstwy przypodstawnej). W preparatach cytologicznych błony śluzowej pochwy wykrywa się zwiększoną liczbę komórek przypodstawnych i pośrednich, natomiast komórek powierzchownych jest mało lub nie ma ich wcale[20]. Populacje komórek immunologicznych wydają się nie ulegać zmianie lub nieznacznie się zmniejszają, utrzymując zdolności cytolityczne podobne jak przed menopauzą[21-23]. Jednak w niektórych badaniach wykazano różnice w ilości markerów zapalnych w płynie pochwowym kobiet po menopauzie w porównaniu z kobietami w okresie przedmenopauzalnym[24].

Zmiany stężeń hormonów wpływają na skład flory bakteryjnej pochwy od urodzenia po okres pomenopauzalny[25,26]. W okresie rozrodczym obecność mikrobiomu zdominowanego przez pałeczki kwasu mlekowego umożliwia zachowanie niższego pH i mniejszego ryzyka bakteryjnej waginozy (BW), infekcji przenoszonych drogą płciową, ZUM i zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności[27-35].

Po menopauzie rzadziej stwierdza się w pochwie niskie pH oraz mikrobiom zdominowany przez *Lactobacillus*[26,36,37]. Chociaż w badaniach opartych na hodowli wykazano znamiennie mniejsze ilości *Lactobacillus* u kobiet po menopauzie[37], w kilku nowszych badaniach wykorzystujących sekwencjonowanie zaobserwowano, że u prawie połowy kobiet występują duże ilości pałeczek kwasu mlekowego[38,39]. W jednym z badań u kobiet po menopauzie większy odsetek *Lactobacillus* korelował odwrotnie proporcjonalnie z opisywaną przez osobę przeprowadzającą badanie ginekologiczne suchością pochwy[38], ale w innym badaniu nie wykryto związku między dominacją *Lactobacillus* a nasileniem objawów zgłaszanych przez pacjentki[40].

Mikrobiom pochwy u kobiet po menopauzie przypomina w wielu aspektach obserwowany u kobiet z BW w wieku rozrodczym – w obu grupach kobiet stwierdza się wysokie pH[36], większą różnorodność bakterii[41] i nieprawidłową punktację w skali Nugenta[42]. Jednak u wielu kobiet z GSM nieprawidłowości te stanowią raczej odzwierciedlenie zmniejszenia liczebności pałeczek kwasu mlekowego niż wzrostu ilości drobnoustrojów chorobotwórczych[42,43]. Systemowa lub miejscowa terapia estrogenami wiąże się z częstszym wykrywaniem pałeczek kwasu mlekowego w pochwie[44,45]. Wskazuje to, że u wielu kobiet po menopauzie najlepszym podejściem w promowaniu zdrowego mikrobiomu pochwy nie jest antybiotykoterapia (jak w leczeniu BW), lecz raczej dopochwowa ET.

Obraz kliniczny

Rozpoznanie GSM wymaga stwierdzenia zarówno charakterystycznych cech w badaniu fizykalnym, jak i dokuczliwych objawów podmiotowych. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą podrażnienie w okolicy sromu, niedostateczne nawilżenie pochwy, uczucie pieczenia, ból podczas oddawania moczu (dyzuria) oraz w trakcie stosunków płciowych (dyspareunia), a także obecność patologicznej wydzieliny z pochwy. Objawy niekorzystnie wpływające na czynności seksualne są często najbardziej deprymujące[12,46,47].

Objawy przedmiotowe GSM obejmują zanik warg sromowych, suchość pochwy, stenozę wejścia do pochwy, zanik łechtaczki i stulejkę jej napletka. W przypadku ciężkiego GSM nabłonek pochwy może się stać kruchy i hipopigmentowany, z wybroczynami, owrzodzeniami i rankami, a także mogą się ujawnić zmiany ze strony cewki moczowej, takie jak mięsko cewki moczowej, jej wypadanie lub polipy. Nawet najmniejsze urazy, np. spowodowane zakładaniem wziernika w czasie badania ginekologicznego, mogą powodować krwawienie. Zanik błony śluzowej sromu i pochwy oraz dróg moczowych zwiększa prawdopodobieństwo występowania urazów, nawracających ZUM, dolegliwości bólowych, krwawień podczas współżycia lub po nim oraz zaniechania aktywności seksualnej[20,47].

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy rozwija się najczęściej w przypadku hipoestrogenizmu związanego z naturalną menopauzą. Do stanu takiego może również prowadzić pierwotna niewydolność jajników, menopauza pooperacyjna (obustronne wycięcie jajników, ewentualnie z histerektomią), podwzgórzowy brak miesiączki, połóg i karmienie piersią, stosowanie agonistów gonadoliberyny lub inhibitorów aromatazy (AI) oraz terapie onkologiczne, takie jak operacje, napromienianie miednicy lub chemioterapia powodujące czasowe lub trwałe wygaśnięcie czynności jajników.

W kilku badaniach sugerowano, że wczesny niedobór estrogenów, wywołany przez przedwczesną menopauzę lub pierwotną niewydolność jajników, wiąże się z poważniejszym nasileniem dysfunkcji seksualnej niż w dobranej pod względem wieku grupie kontrolnej[48,49]. Młodsze kobiety z zanikiem pochwy i dyspareunią mogą odczuwać szczególny stres w związku ze zmianami w funkcjonowaniu seksualnym.

W porównaniu z naturalną, menopauza pooperacyjna często koreluje z bardziej nasilonymi objawami GSM, prawdopodobnie z powodu nagłego i utrzymującego się spadku o 50% stężeń krążących androgenów, do którego dochodzi równocześnie ze spadkiem stężenia estradiolu[50,51]. W niektórych badaniach GSM rozwijający się w wyniku menopauzy spowodowanej chemioterapią korelował z większym nasileniem dysfunkcji seksualnych[52-54] i gorszą QOL[55-58]. Młodsze kobiety z GSM związanym z menopauzą indukowaną przez leczenie onkologiczne mogą się szczególnie niepokoić zmianami w funkcjonowaniu seksualnym[52,55]. Do rozwoju zaburzeń w tym zakresie przyczyniają się także stres, zmęczenie oraz zmiany nastroju spowodowane rozpoznaniem choroby nowotworowej

i wdrożeniem leczenia onkologicznego.

Inhibitory aromatazy zmniejszają częstość nawrotów raka piersi, indukując ciężki niedobór estrogenów poprzez blokowanie konwersji androgenów do estrogenów. Nasilenie i długość okresu niedoboru tych hormonów indukowanego przez AI skutkuje rozwojem ciężkiego GSM u większości kobiet po leczeniu raka piersi, szczególnie że obecnie stosuje się zazwyczaj przedłużony schemat leczenia[59-61]. W porównaniu z tamoksyfenem, AI częściej powodują suchość pochwy i dyspareunię, co sprawia, że duży odsetek kobiet przyjmujących AI wyraża niezadowolenie z życia seksualnego[60,62-64].

Ocena i diagnostyka

Diagnostyka w przypadku GSM polega na zebraniu wywiadu oraz przeprowadzeniu badania fizykalnego miednicy mniejszej. Podczas zbierania wywiadu można zidentyfikować przyczyny rozwoju zaburzeń, inne czynniki etiologiczne oraz skuteczne metody leczenia. Badanie fizykalne pozwala na stwierdzenie objawów przedmiotowych GSM oraz wykluczenie obecności innych zmian chorobowych, które mogą wywoływać podobne objawy podmiotowe.

Wywiad

Pacjentki mogą samoistnie nie zgłaszać objawów podmiotowych GSM i związanych z tym kwestii dotyczących życia seksualnego, dlatego też pracownicy medyczni powinni rutynowo pytać o nie wszystkie kobiety w okresie około- lub pomenopauzalnym. Kwestionariuszem EMPOWER objęto 1858 Amerykanek w okresie okołomenopauzalnym, u których występowały objawy wskazujące na GSM. Stwierdzono, że niemal 3/4 kobiet niepoddanych dotychczas żadnemu leczeniu nie poruszało kwestii związanych z objawami z przedstawicielami personelu medycznego[6]. Główną tego przyczyną było przekonanie, że GSM stanowi po prostu naturalną składową procesu starzenia, z którą należy się pogodzić. Wyniki ankiety Women's Voices in the Menopause wykazały, że 1/3 spośród ponad 1000 respondentek z USA odczuwających dyskomfort ze strony pochwy nie omawiała z nikim tego stanu i tyle samo kobiet preferowało inicjowanie takiej rozmowy przez lekarza[65].

Wyniki powyższej ankiety podkreślają, jak ważne jest, aby klinicyści sami pytali pacjentki o występowanie objawów wskazujących na GSM. Zbieranie wywiadu ma na celu ustalenie, czy występują objawy podmiotowe sugerujące GSM, czy są one dla pacjentki uciążliwe oraz w jaki sposób wpływają na jej życie seksualne i QOL. Jeżeli kobieta nie zgłasza objawów podmiotowych związanych z omawianym zaburzeniem, zmiany zanikowe wykryte podczas badania fizykalnego nie zawsze wymagają interwencji terapeutycznej. Pacjentkę należy jednak poinformować, że w przypadku niepodejmowania żadnych działań zmiany mogą się z czasem nasilić, doprowadzając do rozwoju objawów.

Objawy podmiotowe zbliżone do tych, które występują w przypadku GSM, stwierdza się także w przebiegu wielu innych chorób, a diagnostyka różnicowa obejmuje zaburzenia o podłożu alergicznym lub zapalnym (np. liszaj twardzinowy, nadżerkowy liszaj płaski, złuszczające zapalenie

pochwy, kontaktowe zapalenie skóry oraz pemfigoid bliznowaciejący), kandydozę i inne zapalenia pochwy, urazy, zmiany związane z obecnością ciał obcych, nowotwory złośliwe, ból sromu (wulwodynia) i okolicy przedsionka pochwy (westybulodynia), przewlekły ból miednicy mniejszej, reaktywne wzmożenie napięcia mięśni dna miednicy (*provoked pelvic floor hypertonia*; dawniej zwane pochwicą) oraz zaburzenia internistyczne (np. cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy) lub psychiczne. Etiologię niezwiązaną ze zmianami zanikowymi można podejrzewać u kobiet, u których przewlekłe lub nawracające objawy ze strony sromu i pochwy występowały przed menopauzą.

W dokumentacji należy uwzględnić opis objawów podmiotowych, w tym moment ich wystąpienia, czas trwania, nasilenie oraz wpływ na QOL. W celu doboru optymalnych metod leczenia przydatne jest też zebranie wywiadu dotyczącego związków partnerskich, poziomu i typu obecnej aktywności seksualnej oraz wpływu objawów GSM na pożycie seksualne i obecny związek. Należy poruszyć kwestię stosowanych uprzednio metod leczenia, ich skuteczności i ewentualnych działań niepożądanych.

W przypadku dodatniego wywiadu w kierunku choroby nowotworowej istotne są dalsze informacje, w tym dotyczące umiejscowienia zmiany pierwotnej, wieku w momencie rozpoznania nowotworu, obecności receptorów hormonalnych, stosowanego leczenia (przebytego oraz prowadzonego obecnie) oraz typu menopauzy (samoistna lub indukowana). Leczenie onkologiczne, szczególnie operacyjne i napromienianie, może uszkadzać nabłonek pochwy oraz zaburzać unaczynienie i anatomię jej kanału. U niektórych kobiet dochodzi do zwężenia lub skrócenia narządu. Zmiany w układzie moczowo-płciowym powstałe w wyniku leczenia mogą powodować ból podczas badania ginekologicznego, dyspareunię, nawracające ZUM i zwiększone ryzyko zakażeń pochwy[52,66].

Badanie fizykalne

Badanie miednicy mniejszej umożliwia wykluczenie innych chorób okolic sromu i pochwy, które mogą wywoływać podobne objawy jak GSM. Wraz z pogłębianiem się GSM podściółka tłuszczowa wzgórka łonowego i warg sromowych większych cienieje, a wargi mniejsze stają się słabiej zarysowane i mniej pigmentowane oraz uwydatnia się ujście cewki moczowej i pojawia się jego rumień. Mięsko cewki moczowej – łagodny przerost tkanki zapalnej wywodzącej się z ujścia zewnętrznego cewki moczowej – występuje często u kobiet po menopauzie i wynika prawdopodobnie z hipoestrogenizmu. Łechtaczka może zanikać, a niekiedy nawet zlewa się całkowicie z otaczającymi tkankami. Tkanka przedsionka pochwy może stać się blada.

Jeśli wejście do pochwy jest zwężone, można stosować wziernik pediatryczny, a w razie potrzeby użyć lubrykantu. Błona śluzowa pochwy staje się wygładzona (utrata fałdowania), błyszcząca i sucha. Minimalny tępy uraz wziernikiem może spowodować wybroczyny (wynikające ze ścieńczenia nabłonka) lub krwawienie (na skutek kruchości nabłonka). Wraz z nasileniem GSM dochodzi do spłycenia i zaniku sklepień pochwy, a w konsekwencji do zlania jej szczytu z szyjką macicy.

W przypadku zanikowego zapalenia pochwy stwierdza się brunatną lub żółtą wydzielinę (czasem o nieprzyjemnym zapachu). U kobiet z ciężkim GSM sklepienie pochwy może być tak skrócone, a wejście do pochwy tak zwężone, że założenie wziernika i przeprowadzenie badania wzrokowego sklepienia pochwy i szyjki macicy mogą się okazać niewykonalne.

Wprawdzie w badaniach klinicznych powszechnie wykorzystuje się oznaczenia wskaźnika dojrzewania komórek nabłonka pochwy (VMI) oraz pH w pochwie, to jednak w praktyce klinicznej ich wykonywanie nie jest konieczne do ustalenia rozpoznania GSM. W jego przypadku pH przekracza zwykle 5,0. W badaniu mikroskopowym preparatów bezpośrednich stwierdza się więcej niż jeden leukocyt na każdą komórkę nabłonka oraz niedojrzałe komórki nabłonkowe ze stosunkowo dużymi jądrami (komórki warstwy przypodstawnej), a także wykrywa się zmniejszoną liczbę pałeczek kwasu mlekowego lub nie wykrywa się ich wcale. Dochodzi do zasiedlenia błony śluzowej przez różne drobnoustroje, w tym bakterie jelitowe, będące częstą przyczyną ZUM[67]. W badaniu mikroskopowym preparatu bezpośredniego zaawansowane zmiany zanikowe nabłonka mogą być trudne do odróżnienia od złuszczającego zapalenia pochwy lub liszaja płaskiego nadżerkowego tego narządu[68]. W przypadku nietypowych zmian makroskopowych lub braku poprawy stanu klinicznego pomimo stosowania niskodawkowej dopochwowej ET lub DHEA należy rozważyć wykonanie biopsji lub hodowli.

Objawy zgłaszane przez pacjentkę nie zawsze korelują z wynikami badania fizykalnego. Przykładowo, kobieta, która nie podejmuje aktywności seksualnej, może zgłaszać miernie nasilone objawy podmiotowe pomimo stwierdzanej w badaniu ginekologicznym zaawansowanej atrofii moczowo-płciowej. Z kolei pacjentka aktywna seksualnie może się uskarżać na suchość i ból podczas stosunków płciowych, chociaż badanie fizykalne wskazuje jedynie na niewielkie nasilenie zaburzenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że również kobiety niepodejmujące aktywności seksualnej zgłaszają objawy GSM, takie jak dyskomfort podczas aktywności fizycznej czy dyzuria, które mogą ulec złagodzeniu w wyniku leczenia. Z tego względu ustalenie właściwego rozpoznania wymaga zarówno zebrania wywiadu, jak i przeprowadzenia badania fizykalnego.

Leczenie

Główny cel leczenia GSM stanowi złagodzenie dolegliwości. Jeżeli wszystkie inne możliwe przyczyny zostały wyeliminowane, można stosować terapię według stopniowanego schematu uzależnionego od nasilenia symptomów. Leczeniem pierwszego wyboru w przypadku umiarkowanego nasilenia objawów jest stosowanie niehormonalnych lubrykantów aplikowanych na srom i do pochwy podczas aktywności seksualnej oraz regularnie używanych (kilka razy w tygodniu) długo działających środków nawilżających. Regularne, delikatne ćwiczenia rozciągające pochwę (np. niewywołujące bólu wkładanie palca lub rozszerzacza) lub aktywność seksualna mogą łagodzić objawy GSM, chociaż obserwacje te nie są oparte na wynikach badań klinicznych. Leki dostępne na receptę obejmują

podawane dopochwowo niskodawkowe estrogeny lub DHEA oraz doustny ospemifen. Skuteczną metodą u kobiet z umiarkowaną i ciężką dyspareunią związaną z GSM ze współwystępującymi uderzeniami gorąca jest przezskórna i doustna terapia hormonalna (HT). Wyeliminowanie objawów może wymagać 1–3 miesięcy leczenia, które musi być zazwyczaj prowadzone ciągle, ponieważ po jego przerwaniu objawy najpewniej nawrócą. Nie przeprowadzono badań dotyczących częstości takich nawrotów.

U niektórych kobiet ze względu na występujące już zwężenie pochwy lub reaktywne wzmożenie napięcia mięśni dna miednicy możliwości penetracji są znacznie ograniczone. W celu przywrócenia i utrzymania czynności pochwy można dokonywać delikatnego rozciągania jej ścian lub zakładać zwilżone rozszerzacze o coraz większej średnicy (lub samorozszerzające się). Utrzymaniu prawidłowej czynności pochwy będzie też sprzyjać podejmowanie regularnej aktywności seksualnej, kiedy penetracja znowu stanie się możliwa. Wiele pacjentek odnosi korzyści z fizykoterapii dna miednicy (PFPT)[69,70]. Lepsze wyniki można osiągnąć, jeżeli przed rozpoczęciem zabiegów rozszerzania pochwy i/lub PFPT zastosuje się farmakoterapię.

Preparaty dostępne bez recepty

Lubrykanty i preparaty nawilżające

Leczeniem pierwszego wyboru podejmowanym w celu łagodzenia objawów GSM jest stosowanie dostępnych bez recepty niehormonalnych lubrykantów i preparatów nawilżających błonę śluzową pochwy (tab. 1), chociaż przeprowadzono niewiele badań klinicznych dotyczących ich skuteczności.

Tabela 1. Przykładowe preparaty niehormonalne do stosowania w celu zwalczania dyspareunii będącej następstwem zespołu moczowo-płciowego

Lubrykanty	Preparaty nawilżające
na bazie wody • Astroglide Liquid • Astroglide Gel	Replens Me Again Femininease K-Y SILK-E Luvena Revaree

Liquid Silken Secret Hyalo-gyn

- Astroglide
- Good Clean Love
- Just Like Me
- K-Y Jelly
- Pre-Seed
- Slippery Stuff
- Liquid Silk
- YES WB
- SYLK
- Sliquid

na bazie silikonu

- Astroglide X
- ID Millennium
- K-Y Intrigue
- Pink
- Pjur Eros

- Uberlube
- Sliquid

na bazie oleju

- Élégance Women's Lubricants
- oliwa z oliwek
- YES OB

SESJA SATELITARNA FIRMY EXELTIS

Nowe możliwości leczenia nudności i wymiotów w ciąży.

Obejrzyj wykład prof. P. Sieroszewskiego >>

Nawilżacze pochwowe są bioadhezyjnymi substancjami do regularnego stosowania, najczęściej 2–3 razy w tygodniu, niezależnie od momentu podejmowania aktywności seksualnej. Celem ich stosowania jest redukcja codziennych objawów GSM, a także zwiększenie komfortu podczas aktywności seksualnej. Dane wskazujące na złagodzenie objawów ze strony dróg moczowo-płciowych w wyniku użycia metod niehormonalnych są skąpe i do chwili obecnej nie przeprowadzono badań z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i placebo, mających odpowiednią moc statystyczną, bezpośrednio porównujących niskodawkową dopochwową ET lub dopochwowy DHEA z powszechnie stosowanymi terapiami niehormonalnymi. W jednym krótko trwającym badaniu z randomizacją u kobiet leczonych z powodu raka piersi wykazano większą skuteczność żelu o zrównoważonym pH w porównaniu z placebo. Po podawaniu żelu odnotowano łagodne podrażnienia pochwy[71].
W badaniu z randomizacją (n = 302) stwierdzono znamienną poprawę pod względem najbardziej dokuczliwych objawów we wszystkich 3 ramionach badania, w których stosowano tabletkę dopochwową z estradiolem (+ żel z placebo), nawilżacz dopochwowy (+ tabletka z placebo) i podwójne placebo[72]. W badaniu tym żel z placebo prawdopodobnie wykazywał właściwości

lubrykantu.

Lubrykanty pochwowe mogą stosować oboje (wszyscy) partnerzy w celu zmniejszenia dyskomfortu związanego z tarciem podczas współżycia. Regularne stosowanie wiązało się również z większym odczuciem przyjemności i łatwiejszym osiąganiem orgazmu[73]. W przeglądzie z metaanalizą nie udało się porównać wpływu lubrykantów na nasilenie objawów w poszczególnych badaniach ze względu na ich niejednorodność. Jednak metaanaliza w odniesieniu do przywracania funkcji seksualnych wykazała małą przewagę terapii hormonalnych nad lubrykantami[74]. Małe badanie przekrojowe obejmujące kobiety, które przebyły leczenie raka piersi, ujawniło większą korzyść ze stosowania lubrykantów na bazie silikonu niż na bazie wody[75].

Jak stwierdzono w badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania lubrykantów i środków nawilżających, wiele żeli na bazie wody ma charakter hiperosmolarny[76,77], co wiąże się z ich działaniem toksycznym oraz uszkodzeniem komórek nabłonka w hodowli i eksplantów tarczy części pochwowej szyjki macicy. Preparaty o prawie izoosmolarnym charakterze i lubrykanty na bazie silikonu nie powodowały takich skutków. World Health Organization (WHO) rekomenduje osmolarność mniejszą od 1200 mOsm/kg[78]. Ponadto dwa preparaty – jeden o konsystencji galaretki i jeden nawilżający – okazały się toksyczne w stosunku do pałeczek kwasu mlekowego. Dotychczas uzyskano bardzo ograniczone informacje na temat efektów zdrowotnych i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających środki nadające smak (cukry), mających właściwości rozgrzewające lub zawierających rozpuszczalniki i środki konserwujące, na przykład glikol propylenowy i parabeny. W jednym z badań dotyczącym stosowania preparatów dopochwowych u kobiet w wieku 18–65 lat odnotowano 2,2 razy większe ryzyko występowania BW w grupie używającej preparatów zawierających wazelinę kosmetyczną w porównaniu z grupą kontrolną (a także częstszą kolonizację grzybami z rodzaju Candida u kobiet używających preparatów zawierających olej w porównaniu z pacjentkami, które ich nie stosowały)[79].

Ponieważ nie opublikowano opisów możliwego działania drażniącego poszczególnych dopochwowych preparatów nawilżających dostępnych bez recepty, poleca się przetestowanie niewielkiej ilości preparatu na skórze 24 godziny przed zastosowaniem dopochwowym. Jeżeli uzyskano ujemny wynik testu na skórze, ale mimo to dochodzi do podrażnienia błony śluzowej pochwy, dany preparat można zamienić na inny, o charakterze izoosmolarnym, niezawierający glikolu propylenowego, lub na preparat na bazie silikonu (tab. 1). Należy podkreślić, że preparaty zawierające olej mogą uszkadzać prezerwatywy, natomiast większość produktów na bazie wody lub silikonu nie uszkadza prezerwatyw ani lateksu.

Kwas hialuronowy

Kwas hialuronowy jest polimerem występującym w chrząstce i innych tkankach miękkich, dodawanym do wielu dermokosmetyków i preparatów przyspieszających gojenie ran z powodu, jak

się uważa, działania higroskopowego na powierzchni, na którą zostanie zaaplikowany. W 4 małych badaniach z randomizacją porównujących kwas hialuronowy z placebo lub dopochwową ET stwierdzono podobne zmniejszenie nasilenia suchości pochwy i dyspareunii[80-83]. Dotychczas nie uzyskano danych, które by wskazywały, że preparaty zawierające kwas hialuronowy przynoszą większe korzyści niż środki nawilżające lub lubrykanty bez tego kwasu.

Produkty ziołowe

Produkty ziołowe nie są skuteczne w leczeniu GSM. Herbal Alternatives for Menopause (HALT) było badaniem z randomizacją prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 351 kobiet przyjmujących przez rok pluskwicę groniastą, inne zioła oraz produkty sojowe. Nie stwierdzono w nim, aby preparaty te wywierały wpływ na suchość pochwy, wyniki badania cytologicznego pochwy czy stężenie folitropiny lub estradiolu[84].

Leki wydawane na receptę

U kobiet z utrzymującymi się objawami GSM mimo zastosowania interwencji niehormonalnych, większe korzyści mogą przynieść leki wydawane na receptę.

Dopochwowe preparaty estrogenowe

W przypadku występowania objawów wyłącznie moczowo-płciowych preferuje się dopochwowe preparaty estrogenowe, a nie terapię systemową, ponieważ ilość estrogenów zawartych w tych preparatach wystarcza do złagodzenia objawów, a zarazem hormon wchłania się w minimalnym stopniu do krążenia ogólnego[85,86]. Jeśli konieczne jest stosowanie systemowej HT w celu łagodzenia innych objawów menopauzalnych, na ogół występuje również korzystne działanie w odniesieniu do objawów moczowo-płciowych, chociaż czasem trzeba dołączyć niskodawkowe estrogeny dopochwowe.

W toku badań dotyczących skuteczności dopochwowej ET analizowano obiektywne i subiektywne wykładniki jej działania. Wskaźniki subiektywne często ocenia się na podstawie opinii pacjentki w zakresie złagodzenia takich symptomów, jak dyspareunia czy suchość pochwy, oraz objawów ze strony dolnego odcinka dróg moczowych, a także dokonanej przez lekarza oceny wyglądu tkanek w okolicy pochwy i sromu. Parametry obiektywne obejmują zmniejszenie wartości pH w pochwie, zwiększenie liczby pałeczek kwasu mlekowego oraz korzystne zmiany w obrazie cytologicznym błony śluzowej pochwy i/lub cewki moczowej (większa liczba i większy odsetek komórek warstwy powierzchownej oraz mniejsza liczba i mniejszy odsetek komórek przypodstawnych)[87,88].

Skuteczność

W ramach niskodawkowej dopochwowej ET można stosować różne preparaty, w tym krem (estradiol, estron lub skoniugowane estrogeny [CE]), pierścień pochwowy powoli uwalniający estradiol oraz zawierające estradiol dopochwowe tabletki i globulki. Produkty różnią się składem i dawkowaniem (tab. 2)[89-97].

Tabela 2. Preparaty zarejestrowane w USA i Kanadzie do leczenia zespołu moczowo-płciowego

Typ preparatu	Skład	Nazwa produktu	Standardowa dawka początkowa	Standardowa dawka podtrzymująca	Typowe stężenie estradiolu w surowicy (pg/ml)
kremy dopochwowe	17β-estradiol 0,01% (0,1 mg substancji czynnej na 1 g kremu)	Estrace vaginal cream[a]	0,5–1,0 g/24 h przez 2 tyg.	0,5–1,0 g 1–3 razy na tydz.	zróżnicowane
	skoniugowane estrogeny (0,625 mg substancji czynnej na 1 g kremu)	Premarin vaginal cream	0,5–1,0 g/24 h przez 2 tyg.	0,5–1,0 g 1–3 razy na tydz.	zróżnicowane
	estron 0,1% (1 mg substancji czynnej na 1 g kremu)	Estragyn vaginal cream[b]		0,5–4,0 g/24 h, przeznaczone do któtkotrwałego stosowania; zalecane przyjmowanie progestagenu	zróżnicowane
preparaty dopochwowe	globulki z 17β-estradiolem	Imvexxy[a]	4 µg lub 10 µg/24 h przez 2 tyg.		3,6 (4 µg) 4,6 (10 µg)
	tabletki z półwodzianem estradiolu	Vagifem Yuvafem	10 µg/24 h przez 2 tyg.		5,5
	globulki z prasteronem (dehydroepiandrosteronem)	Intrarosa	6,5 mg/24 h	1 glob./24 h	5
pierścień dopochwowy	17β-estradiol	Estring	pierścień zawierający 2 mg estradiolu uwalnia ok. 7,5 µg	wymiana pierścienia co 90 dni	8

				hormonu na 24 h		
tabletki doustne	ospemifen	Osphena[a]	60 mg/24 h	1 tabl./24 h	brak danych	

Produkty bez dodatkowych oznaczeń są dostępne zarówno w USA, jak i Kanadzie.

[a] Produkt dostępny w USA, ale nie w Kanadzie.

[b] Produkt dostępny w Kanadzie, ale nie w USA.

Na podstawie: Estrace[89]; Premarin[90]; Estragyn[91]; Imvexxy[92]; Vagifem[93]; Yuvafem[94]; Intrarosa[95]; Estring[96]; Osphena[97].

Wszystkie zarejestrowane preparaty cechują się skutecznością udowodnioną w badaniach z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo[86,98-111]. Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) wymaga w USA wyników badań dotyczących skuteczności w odniesieniu do swoistych, najbardziej dokuczliwych objawów, w tym dyspareunii, suchości pochwy, podrażnienia pochwy/sromu, bólu pochwy, dyzurii lub krwawień związanych z aktywnością seksualną. Dyspareunia i suchość pochwy stanowią najczęstsze wskazania do niskodawkowej dopochwowej ET.

Skuteczność różnych form dopochwowej ET porównywano w opublikowanym w 2016 przeglądzie Cochrane wyników 19 badań klinicznych i wykazano, że wszystkie analizowane produkty umożliwiły pacjentkom podobne złagodzenie dyspareunii i suchości pochwy[112]. Ograniczeniem analiz porównujących wyniki poszczególnych badań są różnorodność stosowanych technik badawczych i wyników, mała liczebność badanych grup, brak ślepej próby oraz istotna niejednorodność wyników. W niektórych badaniach stosowano ten sam preparat estrogenowy, ale w różnych dawkach i według różnych schematów podawania. W części badań wykorzystywano preparaty niezarejestrowane w Kanadzie lub USA.

Estrogeny dopochwowe i objawy ze strony dróg moczowych

Przeglądem systematycznym z 2014 roku objęto 44 badania z randomizacją. Ponieważ ocena objawów ze strony dróg moczowych była niejednoznaczna, dane dotyczące skuteczności dopochwowej ET w odniesieniu do tych objawów cechowały się mniejszą wiarygodnością niż w odniesieniu do dolegliwości pochwowych[113]. W przeglądzie tym znaleziono umiarkowanej jakości dane przemawiające za stosowaniem dopochwowej ET w naglącym nietrzymaniu moczu (NM) i nawracających ZUM oraz niskiej lub bardzo niskiej jakości dane uzasadniające podejmowanie tej terapii w przypadku dyzurii, częstomoczu i parć naglących, nokturii oraz wysiłkowego NM. Przegląd Cochrane oceniający dopochwową ET w przypadku NM wykazał jej korzystne działanie (ryzyko względne [RR]: 0,74; 95% przedział ufności [CI]: 0,64–0,86), ale systemowo podawany

estrogen w monoterapii lub w połączeniu z progestagenem pogarszał NM (odpowiednio RR: 1,32; 95% CI: 1,17–1,48 i RR: 1,11; 95% CI: 1,04–1,18)[114]. Większość z tych badań prowadzono z powodów innych niż objawy ze strony układu moczowego, używane w nich narzędzia oceny nasilenia objawów i QOL nie zostały poddane walidacji, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie, ale nie klinicznie. Przykładowo w Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study kobiety przydzielone losowo do systemowej terapii doustnym estrogenem i progestagenem doświadczały 0,7 epizodu NM więcej na tydzień w porównaniu z 0,1 epizodu mniej w grupie placebo, ale oba te wyniki zawierały się w określonej a priori definicji „brak zmiany w nasileniu NM''[115].

Przeprowadzono kilka badań porównujących dopochwową ET z innymi terapiami łagodzącymi pomenopauzalne objawy ze strony dróg moczowych. Wyniki 2 małych badań porównujących dopochwową ET (CE końskie) z PFPT u kobiet z NM wskazywały na przewagę tej drugiej metody[114], ale w badaniu porównującym estriol z jego skojarzeniem z PFPT korzystniejsza okazała się terapia łączona[69]. Porównanie pierścienia uwalniającego estradiol z doustną oksybutyniną wykazało ich podobną skuteczność w leczeniu pęcherza nadreaktywnego i jednocześnie odmienne działania niepożądane – oksybutynina powodowała suchość w ustach, zaparcia i zamazane widzenie, a estradiol zwiększał ilość wydzieliny pochwowej[116]. Jeśli kobieta zgłasza się z objawami zarówno ze strony pochwy i sromu, jak i dróg moczowych, rozsądne jest rozpoczęcie od dopochwowej ET. Jeśli po 3 miesiącach jej stosowania objawy ze strony dróg moczowych nie ustąpią ani nie ulegną wystarczającemu złagodzeniu, powinno się zastosować inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności[117].

Nawracające ZUM, definiowane jako potwierdzone w posiewie 2 epizody zakażenia w ciągu 6 miesięcy lub 3 epizody w ciągu roku, powszechnie dotykają kobiety po menopauzie i stanowią składową GSM[118]. W małym badaniu z randomizacją leczenie GSM dopochwową ET (CE końskie w kremie lub pierścień dopochwowy z niskodawkowym estradiolem) zmniejszało częstość nawrotowych ZUM u kobiet po menopauzie[119]. Badanie z randomizacją oceniające dopochwowy krem z estriolem (0,5 mg) u kobiet po menopauzie z nawracającymi ZUM ujawniło, że stosowanie tego preparatu powodowało znamienne zmniejszenie liczby epizodów ZUM na rok (0,5 *vs* 5,9)[120]. W innym badaniu z randomizacją pierścień z niskodawkowym estradiolem wydłużał okres do wystąpienia kolejnego epizodu u kobiet po menopauzie z nawracającymi ZUM i zmniejszał liczbę nawrotów w ciągu roku (RR: 0,64)[121].

Kobietom używającym z powodu wypadania pochwy i macicy pessarów dopochwowych często zaleca się dopochwową ET w celu ułatwienia ich stosowania i zmniejszenia ryzyka takich powikłań, jak upławy i nadżerka ściany pochwy. Nie zgromadzono danych prospektywnych, ale badania obserwacyjne wskazują, że wdrożenie dopochwowej ET wiąże się z mniejszą częstością przerywania stosowania pessarów i rzadszym występowaniem upławów[122].

Bezpieczeństwo

Uważa się, że niskodawkowa dopochwowa ET cechuje się korzystniejszym profilem ryzyka niż estrogeny działające ogólnoustrojowo, ponieważ stosowane są znamiennie mniejsze dawki (tab. 2)[89-97]. Wchłanianie estrogenów z pochwy do krążenia ogólnoustrojowego zależy od dawki, a w przypadku stosowania niskodawkowej dopochwowej ET ich stężenia w surowicy mieszczą się na ogół w zakresie średnich stężeń po menopauzie[123]. Jak wykazał przegląd dotyczący oznaczeń stężeń estradiolu we krwi, u zdrowych, nieleczonych kobiet po menopauzie użycie wysoce czułych testów, takich jak chromatografia płynna lub gazowa/spektroskopia masowa, umożliwiało wykrycie stężeń w zakresie 3,1–4,9 pg/ml, natomiast w przypadku zastosowania mniej czułych testów radioimmunologicznych stężenia były nieoznaczalne do poziomu 10,5 pg/ml[85]. Stężenia estradiolu odnotowane w surowicy kobiet stosujących dopochwowe pierścienie z estradiolem (uwalniające ok. 7,5 µg hormonu na dobę) wahały się w zakresie 5–10 pg/ml[107,124,125]. U kobiet stosujących tabletki dopochwowe zawierające 10 µg hormonu jego stężenia w surowicy mieściły się w przedziale 3–11 pg/ml[126-128]. Stężenie estradiolu w surowicy przez 14 dni po zastosowaniu globulki dopochwowej uwalniającej 4 µg lub 10 µg estradiolu na dobę wynosiło odpowiednio 3,6 pg/ml i 4,6 pg/ml, co nie różniło się znamiennie od wartości odnotowanych dla placebo (4,3 pg/ml). W przypadku stosowania globulki 2 razy w tygodniu przez 84 dni nie wykazano różnic stężenia w surowicy w porównaniu z poziomem wyjściowym lub stosowaniem placebo.

Stężenia estradiolu w surowicy kobiet używających dopochwowego kremu z estradiolem określono w starszych badaniach, w których stosowano większe dawki i mniej czułe testy, niewykazujące dokładności w odniesieniu do mniejszych stężeń estrogenu[129]. Stosowanie kremu zawierającego 0,5 mg (500 µg) estradiolu codziennie przez 3 tygodnie nie powodowało zmiany stężeń tego hormonu w surowicy[130]. Z kolei w innym badaniu codzienne aplikowanie kremu dopochwowego zawierającego 0,2 mg (200 µg) estradiolu wiązało się ze zmianą stężenia hormonu w surowicy po 3 miesiącach z 16,6 pg/ml do 37,2 pg/ml[131]. Podawanie kremu dopochwowego z 0,3 mg CE nie wywoływało zmian stężenia estradiolu ani estronu w surowicy[132]. Preparaty określane mianem CE zawierają wiele różnych związków, z których część wykazuje działanie estrogenowe, ale inne wywołują efekt antyestrogenowy. Z tego powodu oznaczenie stężenia estradiolu w surowicy po podaniu CE może nie odzwierciedlać rzeczywistej aktywności estrogenowej. W niektórych badaniach dotyczących dopochwowych kremów z estrogenami odnotowywano krwawienia z pochwy, mastalgię i nudności. Objawy te są zależne od dawki i świadczą o tym, że podawane dawki były na tyle duże, by skutkować istotną absorpcją systemową.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem dopochwowej ET obejmują upławy, kandydozę pochwy i sromu, krwawienia z pochwy i mastalgię. Różne profile tych działań mogą odzwierciedlać skład preparatu i zastosowane dawki[133,134].

W kilku badaniach dotyczących dopochwowej ET oceniano ryzyko powikłań typowych dla systemowej ET, w tym raka piersi lub endometrium i chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). Nie przeprowadzono badania, które trwałoby dłużej niż rok, a najdłuższe badanie z randomizacją zakończyło się po 52 tygodniach[135]. Bezpieczeństwo względem endometrium oceniano w 2 przeglądach systematycznych, obejmujących badania z randomizacją i duże badania obserwacyjne[136,137]. W 20 badaniach z randomizacją 2983 kobiety były eksponowane na dopochwową ET przez okres nieprzekraczający roku. Stwierdzono jeden przypadek raka endometrium (0,03%) i 12 przypadków rozrostu endometrium (0,4%). Zmiany te występowały rzadko, a ich częstość była zbliżona do charakterystycznej dla populacji ogólnej. W przeglądzie Cochrane z 2016 roku obejmującym badania z randomizacją nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy preparatami dopochwowej ET w odniesieniu do grubości lub rozrostu endometrium ani odsetka kobiet, u których wystąpiły działania niepożądane[112]. W dużych badaniach obserwacyjnych oceniających dłuższą ekspozycję na dopochwową ET nie wykazano zwiększonej częstości raka endometrium. W Women's Health Initiative Observational Study prowadzenie dopochwowej ET nie wpływało na częstość raka endometrium (odpowiednio 1,3/1000 *vs* 1/1000 kobietolat). Zatem częstość występowanie raka lub rozrostu endometrium w przypadku stosowania niskodawkowej dopochwowej ET jest niewielka i podobna jak w populacji ogólnej.

Przegląd Cochrane z 2016 roku, przegląd systematyczny badań z randomizacją z 2020 roku ani 3 duże badania obserwacyjne nie ujawniły zwiększonego ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w związku ze stosowaniem dopochwowej ET[112,135,137-139]. Warto odnotować, że nie zebrano usystematyzowanych danych prospektywnych dotyczących kobiet z grupy dużego ryzyka ŻChZZ.

W prospektywnym badaniu kohortowym Women's Health Initiative Observational Study, obejmującym 45 000 kobiet oceniano ryzyko stosowania dopochwowej ET. Punktami końcowymi były choroba wieńcowa, inwazyjny rak piersi, udar mózgu, zatorowość płucna, złamanie nasady bliższej kości udowej, rak jelita grubego, rak endometrium i zgon. U kobiet po menopauzie stosujących dopochwowo estrogeny uzyskano uspokajające wyniki, nie stwierdzając zwiększonego ryzyka ChSN ani raka[135]. Również w innym prospektywnym badaniu kohorowym (Nurses' Health Study), obejmującym około 54 000 kobiet po menopauzie uzyskano bardzo uspokajające wyniki w odniesieniu do dopochwowej ET. Nie stwierdzono zwiększonej częstości powikłań, takich jak ChSN (łącznie zawał serca, udar mózgu, zatorowość płucna / ŻChZZ), złamanie nasady bliższej kości udowej, rak (łącznie wszystkie przypadki raka inwazyjnego piersi, emdometrium, jajnika i jelita grubego)[138].

W metaanalizie z 2019 roku badacze wykorzystali indywidualne dane kobiet z 58 badań obserwacyjnych prowadzonych w latach 1992–2018 w celu oceny związku między terapią hormonalną i rakiem piersi[140]. Nie wykazano zależności między dopochwowymi estrogenami

a zwiększonym ryzykiem raka piersi.

Potencjalne przeciwwskazania do stosowania dopochwowej ET

U większości kobiet, u których występują objawy GSM, można stosować dopochwową ET, jest ona jednak przeciwwskazana u kobiet z krwawieniami z pochwy lub macicy o nieustalonej etiologii, a u pacjentek ze zmianami nowotworowymi zależnymi od estrogenów należy ją prowadzić z ostrożnością. Leczenie GSM u kobiet z nowotworem hormononiezależnym jest takie samo jak u kobiet z ujemnym wywiadem onkologicznym. Nie przeprowadzono dotychczas badań dotyczących skutków niskodawkowej dopochwowej ET u kobiet obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju zakrzepicy, ale leczenie to można stosować przy zachowaniu ostrożności, biorąc pod uwagę minimalne wchłanianie ogólnoustrojowe, brak efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i minimalny lub żaden wpływ na czynniki prozakrzepowe. Warto odnotować, że ani estrogeny dopochwowe, ani przezskórne preparaty ET nie wiązały się w dużych badaniach obserwacyjnych ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ[139].

Chociaż podczas stosowania niskodawkowej dopochwowej ET stężenia krążących estrogenów pozostają na ogół w zakresie wartości typowych dla okresu pomenopauzalnego, ulotka dołączona do opakowania tych produktów zawiera takie same ostrzeżenia dotyczące raka endometrium lub piersi, zaburzeń sercowo-naczyniowych i możliwego otępienia jak w przypadku preparatów do systemowej HT. Kobiety należy informować o różnicach między niskodawkową dopochwową i systemową ET, by nie były zaskoczone informacjami zawartymi w ulotce i nie rezygnowały z leczenia.

Rodzaje dopochwowych preparatów estrogenowych

W USA i Kanadzie zarejestrowano kilka niskodawkowych dopochwowych preparatów estrogenowych, w tym kremy (zawierające estradiol, estron i CE), pierścień dopochwowy uwalniający powoli estradiol oraz zawierające ten hormon tabletki i globulki (tab. 2)[89-97]. Dopochwowe kremy zawierające estrogen stosuje się na ogół 2–3 razy w tygodniu, tabletki i globulki z estradiolem 2 razy na tydzień, a pierścień z estradiolem zmienia się co 3 miesiące. Aby uzyskać szybszą poprawę, kremy, tabletki i globulki z estrogenem przez pierwsze 2 tygodnie terapii stosuje się codziennie (tab. 2)[89-97]. Jednym z leków jest pierścień dopochwowy zawierający octan estradiolu (Femring), który uwalnia dawkę hormonu oddziałującą ogólnoustrojowo; został on zarejestrowany dodatkowo do łagodzenia objawów naczynioruchowych poza leczeniem GSM[141]. Preparatu Femring nie należy mylić z innym – o nazwie Estring, który zawiera małą dawkę estrogenu i został zarejestrowany wyłącznie do leczenia GSM. Jak dotąd nie udowodniono, by w przypadku ciężkiego GSM stosowanie od początku skojarzenia miejscowo i ogólnie działających estrogenów poprawiało stan pochwy.

Dopochwową niskodawkową ET można dopasować do indywidualnych potrzeb pacjentki, określając najmniejszą dawkę i częstotliwość aplikowania pozwalające na uzyskanie pożądanego efektu. Wprawdzie skuteczność działania wszystkich zarejestrowanych preparatów dopochwowych jest

zbliżona, to jednak krem podawany z użyciem aplikatora może zapewniać szybsze łagodzenie objawów, prawdopodobnie z powodu właściwości emolientu. Inną potencjalną korzyść stanowi możliwość jego aplikacji palcami bezpośrednio na srom i przedsionek pochwy. Niektórym kobietom przeszkadza jednak możliwość zabrudzenia się, a inne zgłaszają czasami nadwrażliwość na substancje pomocnicze wykorzystywane w kremach. Jeżeli wybrano preparat estrogenowy w postaci kremu, odpowiedzialność za wielkość podawanej dawki leku spoczywa na pacjentce, ponieważ opakowania nie są podzielone na porcje, co wiąże się z ryzykiem aplikacji większej dawki niż zalecana. Kliniczne implikacje ewentualnej absorpcji estrogenu przez męskiego partnera pozostają nieznane.
Niskodawkowe tabletki z estradiolem są wygodne i zawierają stałą dawkę hormonu. Wykazano skuteczność obu dawek (25 µg i 10 µg), ale w USA i Kanadzie dostępna jest tylko tabletka zawierająca mniejszą dawkę[101,102,107-109,111,142]. Globulki dopochwowe zostały zarejestrowane z 2 dawkami hormonu (4 µg i 10 µg), z których pierwsza stanowi preparat dopochwowej ET o najmniejszej dostępnej dawce[143-145].
Zastosowanie niskodawkowego pierścienia dopochwowego powoli uwalniającego estradiol zapewnia 90 dni ciągłego leczenia. Jego skuteczność w łagodzeniu objawów moczowo-płciowych, w tym dyspareunii, dyzurii i naglącego NM, potwierdzono w badaniach z randomizacją[99,100,103-107]. Pierścień dopochwowy z estradiolem może się przemieścić lub wysunąć z pochwy na skutek oddawania stolca, parcia, irygacji pochwy lub w czasie stosunku płciowego, szczególnie u kobiet z wypadaniem macicy/pochwy lub będące po histerektomii. Pacjentkom poleca się samodzielne zakładanie i wyjmowanie pierścienia, o ile nie utrudniają tego dyskomfort lub ograniczona sprawność. Nie uzyskano dowodów wskazujących na możliwość rozwoju reakcji alergicznych na silikon, z którego wykonane są pierścienie dopochwowe. W przypadku znacznego zwężenia pochwy konieczne może być najpierw stosowanie kremu lub tabletek dopochwowych, następnie mechaniczne rozszerzanie światła narządu, a dopiero potem zakładanie pierścienia z estrogenami.
Biorąc pod uwagę podobną skuteczność różnych preparatów dopochwowej ET, należy informować pacjentki o wszystkich opcjach i kierować się przy wyborze ich osobistymi preferencjami. Chociaż niektóre kobiety wolą kremy z estrogenem, umożliwiające aplikację nie tylko do pochwy, ale również na srom czy przedsionek pochwy, inne uważają takie preparaty za brudzące i nie lubią czyścić aplikatora po użyciu. Ponieważ kremy nie zapewniają przyjmowania stałej określonej dawki estrogenu, w razie konieczności precyzyjnego dawkowania i uzyskania przewidywalnych stężeń estrogenu w surowicy mogą być preferowane inne opcje. Dopochwowe tabletki z estradiolem są wygodne i wymagają podawania tylko 2 razy w tygodniu po 2 tygodniach codziennego stosowania. Tabletkę umieszcza się w pochwie z użyciem plastikowego aplikatora, natomiast globulkę wprowadza się palcem. Preferencje co do metody zakładania mogą określić wybór preparatu. Pierścień jest odpowiedni dla kobiet, u których jego stosowanie nie powoduje dyskomfortu, a wymiany dokonuje

się tylko 4 razy w roku. Dopochwowe preparaty estrogenowe są często drogie, a na wybór leku może również wpływać cena zależna od ubezpieczenia danej pacjentki.

Dopochwowe preparaty DHEA

Dehydroepiandrosteron, znany również jako prasteron, jest hormonem steroidowym pośredniczącym w biosyntezie androgenów i estrogenów. Niskodawkowa globulka uwalniająca DHEA zakładana codziennie dopochwowo za pomocą aplikatora została zarejestrowana w USA i Kanadzie do leczenia umiarkowanej i ciężkiej dyspareunii u kobiet po menopauzie (tab. 2)[89-97]. W błonie śluzowej pochwy DHEA jest transformowany do estrogenów, w tym estradiolu, i do androgenów (w tym testosteronu)[146]. Jak wykazano w trwającym 12 tygodni badaniu z randomizacją, u kobiet z GSM po menopauzie stosujących raz na dobę 6,5 mg DHEA doszło do poprawy VMI i wartości pH w pochwie oraz złagodzenia suchości pochwy i dyspareunii. Najczęstszym działaniem niepożądanym były upławy pochwowe, zgłaszane przez 6% badanych kobiet146. U wszystkich 422 uczestniczek badania przyjmujących DHEA przez 52 tygodnie na podstawie biopsji stwierdzono endometrium zanikowe lub nieczynne[147].

Ospemifen

Ospemifen jest agonistą/antagonistą estrogenowym i jedynym preparatem doustnym zarejestrowanym w USA do leczenia suchości pochwy i dyspareunii o umiarkowanym lub znacznym nasileniu. Nie jest dostępny w Kanadzie[97,148]. Podczas trwających 12 tygodni badań klinicznych, w ramach których pacjentki przyjmowały codziennie 60 mg ospemifenu doustnie, odnotowano poprawę wyników badania fizykalnego, stanu błony śluzowej w zakresie VMI i wartości pH w pochwie oraz złagodzenie dyspareunii i suchości pochwy[149-151]. Następnie przeprowadzono trwające 52 tygodnie dodatkowe badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku, które ujawniło utrzymywanie się korzystnych zmian w obrazie makroskopowym błony śluzowej pochwy, a także niewystępowanie incydentów ŻChZZ, rozrostu czy też raka endometrium w badanej grupie 180 kobiet[152]. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były objawy naczynioruchowe, które zgłaszało 2% kobiet w grupie placebo i 7,2% kobiet przyjmujących ospemifen. Zmniejszał on częstość nawracających ZUM w trwającym 6 miesięcy retrospektywnym badaniu obserwacyjnym[153].

W charakterystyce produktu leczniczego ospemifenu znajdują się uwagi dotyczące konieczności zachowania ostrożności, podobnie jak przypadku leczenia estrogenami czy innymi antagonistami/agonistami estrogenów[97]. Ostrzeżenia te dotyczą m.in. ryzyka rozwoju raka endometrium i ChSN. Z informacji przedstawionych w ulotce wynika, że ospemifenu nie powinny przyjmować kobiety chore na raka piersi ani obciążone istotnymi czynnikami ryzyka jego rozwoju, ponieważ preparat nie został wystarczająco dokładnie przebadany w tej populacji. Jak ujawniono na podstawie modeli raka piersi, ospemifen wykazuje także efekt antyestrogenowy[154]. W badaniach

przeprowadzonych na liniach ludzkich komórek raka piersi lek ten hamował proliferację i przeciwstawiał się stymulacji estradiolem podobnie (choć w mniejszym stopniu) jak tamoksyfen i raloksyfen – agonisty/antagonisty estrogenu[155]. Ospemifen w dawce 60 mg zmniejszał we wstępnych badaniach ryzyko rozwoju i nawrotu raka[156].

Czas trwania leczenia i jego monitorowanie

Do złagodzenia objawów GSM dochodzi zwykle w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia terapii[157]; czasami jednak uzyskanie maksymalnych korzyści może wymagać prowadzenia leczenia przez 12 tygodni. W razie braku przeciwwskazań terapię powinno się kontynuować tak długo, jak to jest konieczne ze względu na objawy, gdyż nawracają one po odstawieniu leczenia. Wprawdzie badania kliniczne nad bezpieczeństwem leków nie trwały dłużej niż rok, ale badania obserwacyjne świadczą o bezpieczeństwie dłuższego stosowania.

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa nie zaleca się u kobiet stosujących niskodawkową dopochwową ET rutynowego dołączania progestagenu[112,126] ani rutynowego monitorowania stanu endometrium[112,158,159]. Kobiety z grupy ryzyka raka endometrium (z powodu otyłości lub cukrzycy) mogą wymagać obserwacji endometrium. Ponieważ krwawienie z macicy jest zazwyczaj objawem proliferacji endometrium, każde plamienie lub krwawienie wymaga dokładnej oceny, obejmującej przezpochwowe badanie ultrasonograficzne (USG) i/lub biopsję endometrium.

Testosteron

SESJA SATELITARNA FIRMY EXELTIS

Nowe możliwości leczenia nudności i wymiotów w ciąży.

Obejrzyj wykład prof. P. Sieroszewskiego >>

Pomimo ograniczonych danych dawniej stosowano krem z testosteronem w przypadku zaburzeń okolicy sromu i pochwy, takich jak liszaj twardzinowy sromu i westybulodynia[160,161]. Choć nie został on zarejestrowany w tym wskazaniu, ograniczone dane potwierdzają jego skuteczność w leczeniu GSM. Trwające 4 tygodnie pilotażowe badanie kliniczne prowadzone w grupie 20 kobiet po menopauzie leczonych z powodu raka piersi wykazało, że dopochwowe preparaty testosteronu (150 µg lub 300 µg) zmniejszają nasilenie dyspareunii i suchość pochwy oraz poprawiają VMI, nie zwiększając jednocześnie stężenia estradiolu; mediana stężenia testosteronu zwiększyła się w trakcie leczenia z 15,5 ng/dl do 21,5 ng/dl ($p = 0,02$)[162]. W trwającym 12 tygodni badaniu z randomizacją obejmującym 76 kobiet po menopauzie przyjmujących AI po leczeniu raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, które zgłaszały suchość pochwy, dyspareunię lub spadek libido,

porównywano niskodawkowy pierścień dopochwowy uwalniający estradiol i dopochwowy krem zawierający testosteron. W obu badanych grupach stwierdzono złagodzenie objawów GSM i wzrost pożądania seksualnego. Interpretację tych wyników komplikuje fakt zwiększonych wyjściowych stężeń estradiolu w surowicy u badanych kobiet[163]. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych są jednak niewystarczające, aby zalecać stosowanie dopochwowych preparatów testosteronu w leczeniu GSM[164]. W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności działania tych preparatów konieczne jest przeprowadzenie dłużej trwających badań klinicznych w większych grupach kobiet.

Terapie oparte na wykorzystywaniu energii

Stosowane w leczeniu okolic sromu i pochwy urządzenia wykorzystujące energię, w tym lasery (frakcyjny CO_2, erbowo-yagowy) i urządzenia wykorzystujące fale radiowe, są badane pod kątem użycia w przypadku GSM, ale żadne nie zostało zarejestrowane przez FDA z tego wskazania. W 2018 roku FDA wydał komunikat dotyczący bezpieczeństwa z ostrzeżeniem przed stosowaniem tych urządzeń w kosmetyce pochwy, stwierdzając, że ich skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały jeszcze określone[165].

Dzięki omawianym urządzeniom uzyskuje się poprawę stanu pochwy poprzez mikrourazy indukujące tworzenie kolagenu, angiogenezę i pogrubienie nabłonka. Frakcyjny laser CO_2 okazał się bezpieczny w przypadkach zabiegów w obrębie tkanek skóry, twarzy i szyi[166-169]. Przy użyciu głowicy zaadaptowanej do pochwy, terapia frakcyjnym laserem CO_2 wywołuje podobne zmiany morfologiczne w tym narządzie, a dane pochodzące z małych badań wskazują na poprawę w zakresie objawów GSM, takich jak suchość pochwy i dyspareunia[170-178]. W kilku badaniach z randomizacją porównywano terapię laserową z dopochwową ET. Ogólnie żadna z tych terapii nie wykazywała przewagi nad drugą, a badania nie były zaprojektowane w celu oceny równoważności[179-182].

Urządzenia wykorzystujące fale radiowe nie powodują ablacji i emitują skupione wiązki elektromagnetyczne, zwiększające temperaturę powierzchownych warstw tkanek. Obecnie trwa kilka badań oceniających urządzenia wykorzystujące energię w leczeniu GSM.

Bezpieczeństwo

Działania niepożądane związane ze stosowaniem wspomnianych urządzeń obejmują dyskomfort podczas zabiegu, bliznowacenie pochwy i jej zranienia podczas współżycia oraz utrzymywanie się i/lub pogorszenie dyspareunii[183]. Omawiane metody są kosztowne, a terapia nie jest zazwyczaj refundowana przez ubezpieczyciela. Kilka towarzystw specjalistycznych opublikowało uzgodnione stanowiska dotyczące stosowania tych metod w leczeniu GSM, podsumowujące małą, ale zwiększającą się liczbę danych, a także obawy odnośnie do bezpieczeństwa[184-187]. Zanim terapie te zostaną zarekomendowane do rutynowego stosowania w leczeniu GSM, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych prospektywnych badań z randomizacją i grupą kontrolną poddaną leczeniu pozorowanemu, obejmujących odpowiednio dużą grupę kobiet.

Kwestie związane z leczeniem u kobiet chorych na raka piersi

Czynnikami komplikującymi leczenie GSM u kobiet chorych na raka piersi mogą być: 1) terapia adiuwantowa (AI lub tamoksyfen), zmniejszająca stężenie estrogenów lub przeciwdziałająca efektom ich działania; 2) informacje zawarte w ulotce dołączanej do opakowanie leku; 3) ograniczone dane z badań klinicznych u kobiet chorujących obecnie lub w przeszłości na raka piersi i 4) brak zgody pomiędzy onkologami a innymi specjalistami zajmującymi się układem moczowo-płciowym i zdrowiem seksualnym. Wiele chorych na raka piersi i GSM odniosłoby korzyści z regularnego stosowania nawilżaczy pochwowych, lubrykantów w razie podejmowania aktywności seksualnej i PFPT. W przypadku utrzymujących się objawów korzystne mogą być inne metody leczenia, w tym miejscowe stosowanie lidokainy, niskodawkowa dopochwowa ET, dopochwowy DHEA, ospemifen i pochwowe terapie wykorzystujące energię[188-191]. U chorych na raka piersi niskodawkowa dopochwowa ET jest według klasyfikacji FDA przeciwwskazana. Jednak w przypadku kilku produktów stosowanie niezgodnie z rejestracją może być dopuszczalne z powodu ich bardzo małego wchłaniania ogólnoustrojowego[192]. W przypadku używania preparatów niskodawkowej dopochwowej ET, w tym tabletek, globulek i pierścieni z estradiolem, stężenie tego hormonu w surowicy mieści się w zakresie wartości pomenopauzalnych i jest podobne jak w razie stosowania placebo[145,146].

Kilka towarzystw, w tym ACOG, zachęca do stosowania niskodawkowych dopochwowych estrogenów u kobiet chorych na raka piersi, nawet jeśli są obecne ER. Na bezpieczeństwo takiego postępowania wskazuje również przegląd systematyczny z metaanalizą, opierając się na danych na temat stosowania niskodawkowej dopochwowej ET u kobiet, które przebyły raka piersi i stosują AI[193]. Wielu onkologów pozwala na stosowanie niskodawkowej dopochwowej ET lub dopochwowego DHEA u chorych na raka piersi, u których objawy GSM utrzymują się mimo podejmowania interwencji niehormonalnych, upośledzając QOL.

Dopochwowy DHEA w przypadku GSM u kobiet chorych na raka piersi nie jest przeciwwskazany, ale w ulotce dołączanej do opakowania leku w USA wskazuje się na konieczność zachowania ostrożności, ponieważ metabolitem DHEA jest estrogen [*w charakterystyce produktu leczniczego prasteronu dostępnej w Europie jednym z przeciwwskazań do jego stosowania jest rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi albo dodatni wywiad w kierunku tego nowotworu – przyp. red.*][95]. Chociaż stosowania dopochwowego DHEA nie badano u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, stężenia estradiolu i testosteronu pozostają w takim przypadku w zakresie typowym dla okresu pomenopauzalnego[194].

Ospemifen nie jest zalecany w leczeniu GSM u kobiet z rozpoznanym lub podejrzewanym rakiem piersi, ponieważ nie został odpowiednio przebadany w tej grupie. Wstępne dane wskazują zarówno na zmniejszone ryzyko wystąpienia, jak i nawrotu raka piersi podczas stosowania ospemifenu[156].

W badaniach klinicznych dotyczących terapii laserowej GSM u kobiet, które przebyły raka piersi, uzyskano ograniczone dane na temat bezpieczeństwa w tej populacji pacjentek[195-197]. Większość tych

badań nie miała grupy kontrolnej, pozytywnej lub otrzymującej leczenie pozorowane, co stanowi ich wadę.

Działania edukacyjne

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni edukować pacjentki na temat GSM i zmian w układzie moczowo-płciowym, do których dochodzi często po menopauzie. Wiele kobiet nie zdaje sobie sprawy, że suchość pochwy, nawracające ZUM i dyskomfort podczas aktywności seksualnej oraz inne objawy GSM stanowią konsekwencję niedoboru estrogenów. W odróżnieniu od objawów naczynioruchowych, które zazwyczaj ulegają z czasem złagodzeniu, symptomy GSM często się nasilają, o ile nie zostanie podjęte leczenie. Wiele kobiet może też często nie wiedzieć o istnieniu skuteczniejszych i bezpieczniejszych preparatów zarówno dostępnych bez recepty, jak i przepisywanych przez lekarza. Kobiety aktywne seksualnie z większym prawdopodobieństwem odczują objawy GSM i będą szukały pomocy, ale edukacja na temat tego zespołu będzie korzystna również dla pacjentek nieaktywnych seksualnie. Kobiety niepokojące się o czynność układu moczowo-płciowego w przyszłości mogą rozważać **profilaktyczne** stosowanie lubrykantów, nawilżaczy, rozszerzaczy pochwowych lub leków przepisywanych przez lekarza, ale nie ma danych uzasadniających takie podejście. Nie wiadomo, czy w razie niewystępowania objawów wskazane jest leczenie w celu utrzymania funkcji seksualnych lub zapobieżenia GSM.

Wnioski i zalecenia

- Zaleca się edukowanie kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym na temat GSM i prowadzenie badania przesiewowego w jego kierunku [zalecenie stopnia C].
- W przypadku GSM leczeniem pierwszego wyboru jest stosowanie niehormonalnych lubrykantów podczas stosunków płciowych oraz, o ile istnieją ku temu wskazania, regularne używanie długo działających preparatów do nawilżania błony śluzowej pochwy [zalecenie stopnia A].
- W przypadku GSM stopnia znacznie nasilonego lub umiarkowanego i nieskuteczności lubrykantów i nawilżaczy znajdują zastosowanie następujące metody leczenia:
    - niskodawkowa dopochwowa ET [zalecenie stopnia A],
    - dopochwowy DHEA [zalecenie stopnia A],
    - ospemifen [zalecenie stopnia A],
    - systemowa ET [zalecenie stopnia A].
- Leczenie kobiet, u których rozpoznano w przeszłości raka piersi lub raka endometrium, zależy od indywidualnych preferencji kobiety, nasilenia dolegliwości oraz znajomości możliwych działań niepożądanych i wymaga konsultacji z prowadzącym onkologiem [zalecenie stopnia C].

- Chociaż charakterystyki produktu leczniczego w przypadku niskodawkowej dopochwowej ET odnotowują ryzyko związane z systemową HT (w tym choroba wieńcowa, udar mózgu, ŻChZZ, rak piersi lub endometrium), powikłania te są bardzo mało prawdopodobne ze względu na minimalne wchłanianie ogólnoustrojowe oraz uspokajające wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych [zalecenie stopnia B].
- Dołączanie progestagenu do niskodawkowej dopochwowej ET nie jest zwykle wskazane, ale kobiety z grupy zwiększonego ryzyka raka endometrium mogą wymagać obserwacji błony śluzowej macicy. Nie ma wprawdzie dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii trwającej dłużej niż rok, ale wyniki badań obserwacyjnych są uspokajające [zalecenie stopnia B].
- Nie uzyskano wystarczających danych, aby zalecać rutynowe wykonywanie kontrolnych przezpochwowych USG w przypadku stosowania niskodawkowej dopochwowej ET u pacjentek, które nie zgłaszają objawów. U kobiet obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju raka endometrium należy rozważyć wykonywanie kontrolnych USG lub okresowe podawanie progestagenu [zalecenie stopnia C].
- W przypadku plamienia lub krwawienia u kobiety po menopauzie z zachowaną macicą konieczne jest wykonanie dodatkowych badań, w tym przezpochwowego USG i/lub biopsji endometrium [zalecenie stopnia A].
- Zanim będzie można zarekomendować rutynowe stosowanie terapii opartych na wykorzystaniu energii, w tym z zastosowaniem dopochwowych urządzeń laserowych lub wykorzystujących fale radiowe, konieczne są długoterminowe badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności z grupą kontrolną poddaną leczeniu pozorowanemu [zalecenie stopnia C].
- Leczenie GSM powinno się kontynuować tak długo, jak długo utrzymują się uciążliwe dla pacjentki objawy, pod warunkiem prowadzenia odpowiedniego monitorowania [zalecenie stopnia C].