

Szanowni Państwo

Uprzejmie informujemy i przypominamy, że wszystkie materiały naukowe to jest slajdy wyświetlane na ekranie jak i te które Państwo otrzymali w formie „skryptów” są własnością autorów.

Zostały nam udostępnione jedynie na nasze szkolenia i do Państwa prywatnego wykorzystania, natomiast dalsze ich udostępnianie i/lub powielanie tak w całości jak i w jakiegokolwiek części czy prowadzenie w oparciu o nie szkoleń jest objęte odpowiedzialnością karną.

Pragnąc uniknąć w przyszłości niejednoznacznych sytuacji prosimy o przestrzeganie powyższych ustaleń.

*

**

MAGAN - Podróże, Kongresy i Konferencje sp. z o.o.
ul. Krowoderska 59/6, 31-141Kraków

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUZY I ANTI-AGING

**5 – 6 PAŹDZIERNIKA 2018 R.
GDYNIA
HOTEL NADMORSKI UL. EJSMONDA 2**



ZJAZD ORGANIZOWANY PRZEZ

**POLSKIE TOWARZYSTWO MENOPAUZY I ANDROPAUZY
POLSKIE TOWARZYSTWO MEDYCYNY PREWENCYJNEJ I PRZECIWSZARZENIOWEJ
STOWARZYSZENIE LEKARZY MEDYCYNY PREWENCYJNEJ I PRZECIWSZARZENIOWEJ
POLSKIE TOWARZYSTWO GINEKOLOGII ESTETYCZNEJ I REKONSTRUKCYJNEJ
NARODOWĄ FUNDACJĘ ENDOKRYNOLOGII IM. W. HARTWIGA**

Uczestnicy otrzymują certyfikat z 14 punktami edukacyjnymi.

PROGRAM

5 PAŹDZIERNIKA 2018 - PIĄTEK

- 9.00** **Otwarcie Zjazdu**
- 9.15 - 10.00** **Wykład wprowadzający** – Prof. S. Zgliczyński
Starzenie się i związana z tym menopauza i zależny od wieku hipogonadyzm
- 10.15 - 12.15** **Sesja I – Leczenie menopauzy**
- 10.15 - 10.40 Standardy stosowania hormonalnego leczenia menopauzy
– Prof. T. Paszkowski
- 10.40 - 11.05 Badanie USG po menopauzie – Prof. R. Dębski
- 11.05 - 11.30 Hiperandrogenemia u kobiet po menopauzie – przyczyny, leczenie – Prof. W. Zgliczyński
- 11.30 - 11.55 Progesteron i allopregnanolon w nowym świetle
– Dr M. Bińkowska
- 11.55 - 12.15 Dyskusja
- 12.15 - 12.45 Przerwa na kawę
- 12.45 - 14.40** **Sesja II – Aktywność seksualna po 50-tce**
- 12.45 - 13.10 Seks po 50-tce a zdrowie – Prof. Z. Lew-Starowicz
- 13.10 - 13.35 Praktyczne zasady stosowania testosteronu u mężczyzn po 50-tce – Doc. M. Rabijewski
- 13.35 - 14.00 Czy androgeny poprawiają jakość życia u kobiet po menopauzie? – Dr E. Drozd-Styk
- 14.00 - 14.25 Antykoncepcja w okresie premenopauzy
– Prof. T. Paszkowski
- 14.25 - 14.40 Dyskusja
- 14.40 - 15.30 Lunch

- 15.30 - 17.25** **Sesja III – Terapie lokalne w okresie okołomenopauzalnym**
- 15.30 - 15.55 Terapia lokalna w okresie okołomenopauzalnym
– Dr M. Bińkowska
- 15.55 - 16.20 Nieoperacyjne metody leczenia nietrzymania moczu
– Prof. A. Jakimiuk
- 16.20 - 16.45 Laser w ginekologii estetycznej i rekonstrukcyjnej – State of Art. 2018 – Prof. T. Paszkowski
- 16.45 - 17.10 Krwawienia okresu okołomenopauzalnego i pomenopauzalnego – Prof. R. Dębski
- 17.10 - 17.25 Dyskusja
- 17.25 - 18.00 Przerwa na kawę
- 18.00 - 19.30** **Sesja IV – Czy istnieją hormony młodości?**
- 18.00 - 18.25 DHEAS –hormonem młodości? – Doc. L. Papierska
- 18.25 - 18.50 Hormon wzrostu – czy można bezpiecznie stosować w medycynie przeciwstarzeniowej? – Dr J. Kozakowski
- 18.50 - 19.15 Witamina D3 jako wszechstronny hormon o działaniu przeciwstarzeniowym i przeciwnowotworowym – Doc. L. Papierska
- 19.15 - 19.30 Dyskusja
- 20.00 Kolacja z wykładowcami
dla osób zainteresowanych, informacja przy zgłoszeniu

6 PAŹDZIERNIKA 2018 – SOBOTA

- 9.00 - 11.20** **Sesja V – Otyłość i insulinooporność po menopauzie**
- 9.00 - 9.25 Metformina a przeciwdziałanie nowotworom
– Dr J. Kozakowski
- 9.25 - 9.50 Wpływ estrogenów na metabolizm – Dr M. Sendrakowska
- 9.50 - 10.15 Nietolerancje pokarmowe w otyłości – Dr M. Drobczyńska

- 10.15 - 10.40 Otyłość po 50-tce – Dr J. Kozakowski
- 10.40 - 11.05 Powikłania zatorowo-zakrzepowe leczenia hormonalnego menopauzy – Prof. D. Rachoń
- 11.05 - 11.20 Dyskusja
- 11.20 - 12.00 Przerwa na kawę
- 12.00 - 14.40 Sesja VI – Medycyna przeciwstarzeniowa**
- 12.00 - 12.25 Depresja okołomenopauzalna – Dr M. Bińkowska
- 12.25 - 12.50 Suplementy przeciwstarzeniowe w świetle potencjalnych interakcji z lekami – Dr P. Paśko
- 12.50 - 13.35 Nietolerancje pokarmowe w nawracających infekcjach, alergiach, chorobach autoimmunologicznych – Mgr D. Jankowska
- 13.35 - 14.00 Zaburzenia snu w okresie okołomenopauzalnym – Dr M. Bińkowska
- 14.00 - 14. 25 Czy rzeczywiście możemy spowolnić proces starzenia? – Dr M. Sendrakowska
- 14.25 - 14.40 Dyskusja
- 14.40 Zakończenie Zjazdu

SPONSORZY

Berlin-Chemie / Menarini Polska sp. z o.o.
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM sp. z o.o.
Mylan Healthcare sp. z o.o.

BIURO ORGANIZACYJNE

MAGAN - PODRÓŻE, KONGRESY I KONFERENCJE

31-141 Kraków ul. Krowoderska 59/6
tel./fax 12 632 43 88, tel. 692 277 506
e-mail: konferencje@magan.pl, www.magan.pl

Wydarzenie:

Nadmorska Szkoła Menopauzy i Anti Aging

Odbywające się w: Gdynia
W dniach: 5 - 6 października, 2018

spełnia standardy etyczne wynikające z Kodeksu Przejrzystości
oraz Kodeksu Dobrych Praktyk Przemysłu Farmaceutycznego.

Dyrektor Generalny INFARMA

Bogna Cichowska-Duma





JAKI JEST CEL HORMONALNEJ TERAPII MENOPAUZALNEJ?

- Celem nadrzędnym hormonalnej terapii menopauzy (HTM) jest poprawa jakości życia kobiet poprzez łagodzenie/eliminację objawów menopauzalnych.
- Podstawą podjęcia decyzji o terapii i jej rodzaju jest indywidualizacja uwzględniająca stan zdrowia kobiety, jej priorytety, określone dla niej czynniki ryzyka i potencjalne zagrożenia.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUZY - GDYNIA

05.10.2018

JAKIE SĄ WSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA HTM?

1. Objawy menopauzalne a szczególnie umiarkowane i nasilone objawy wazomotoryczne.
2. Objawy tzw. urogenitalnego zespołu menopauzalnego
3. Pierwotna niedoczynność jajników: przedwczesna i wczesna menopauza
4. Osteoporoza – zapobieganie i leczenie, szczególnie do 60. roku życia
5. Protekcja zaburzeń ogólnoustrojowych związanych z niedoborem estrogenów, nasilających się w okresie pomenopauzalnym. Zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, zespołu metabolicznego, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, pod warunkiem rozpoczęcia terapii w okresie okołomenopauzalnym lub w okresie kilku pierwszych lat po ostatniej miesiączce

JAK HTM WPLYWA NA MÓZG?

- Wszystkie struktury i funkcje mózgu są estrogenowrażliwe
- Przy niedoborze estrogenów wytwarza się tzw. stan hipometaboliczny mózgu, co oznacza jego niedostateczne zaopatrzenie w glukozę i konieczność czerpania energii z przemian lipidów, sprzyjające rozwojowi choroby Alzheimera.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUZY - GDYNIA

05.10.2018

JAK HTM WPLYWA NA METABOLIZM?

- Estradiol zwiększa tzw. wychwyt glukozy przez różne tkanki
- Estrogeny odgrywają znaczącą rolę w gospodarce energetycznej organizmu także poprzez wpływ na neurony w podwzgórze: pobudzają ośrodek hamowania łaknienia i hamują ośrodek łaknienia.
- Mają wpływ na rozkład tkanki tłuszczowej. Kobiety z niedoborem estrogenów częściej przybierają na wadze i dochodzi u nich do przebudowy tkanki tłuszczowej na korzyść tkanki brzusznej¹⁶

CZY ESTROGENY MAJĄ DZIAŁANIE KARDIOPROTEKCYJNE?

- Terapia estrogenowa rozpoczęta w okresie tzw. optymalnego okna terapeutycznego (< 60. roku życia lub < 10 lat od ostatniej miesiączki) wpływa korzystnie na czynność naczyń, stężenie cholesterolu oraz metabolizm węglowodanów, co zmniejsza częstość epizodów wieńcowych, zawałów mięśnia sercowego i ogólną umieralność.
- Rozpoczęcie HTM po 60. roku życia lub > 10 lat od ostatniej miesiączki może prowadzić do wzrostu częstości występowania epizodów wieńcowych, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 lat terapii.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUZY - GDYNIA

05.10.2018

JAKIE JEST MIEJSCE HTM W PREWENCJI I LECZENIU OSTEOPOROZY?

- **Hormonalna terapia menopauzy to skuteczna i właściwa metoda zapobiegania złamaniom osteoporotycznym u kobiet przed 60. rokiem życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki.**
- **Terapia ta jest postępowaniem pierwszego rzutu w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u kobiet z przedwczesną menopauzą oraz do 60. roku życia. Standardowa dawka estrogenów zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, szyjki kości udowej i innych złamań pozakręgosłupowych. Dawka niska i ultraniska, niezależnie od drogi podania, wpływa korzystnie na gęstość masy kostnej. Efekt ten utrzymuje się przez cały okres suplementacji i zanika po odstawieniu terapii.**

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZJI - GDYNIA 05.10.2018

JAKIE SĄ BEZWZGLĘDNE PRZECIWSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA SYSTEMOWEJ HTM?

- 1) **ciąża,**
 - 2) **nieprawidłowe, niezdiagnozowane krwawienia z macicy,**
 - 3) **wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej,**
 - 4) **źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,**
 - 5) **przebyty zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa,**
 - 6) **przebyty udar mózgu,**
 - 7) **aktywna choroba wątroby, niewydolność wątroby,**
 - 8) **estrogenozależna choroba nowotworowa, czynna lub przebyta.**
- Przeciwwskazaniem do podawania progestagenów jest oponiak mózgu.**

05.10.2018

CZY HTM ZWIĘKSZA RYZYKO RAKA PIERSI?

- **Prawdopodobny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi pod wpływem terapii estrogenowo-progestagenowej jest mały (< 1 przypadek/1000 kobiet/rok) i jest porównywalny do ryzyka wywołanego przyrostem masy ciała po menopauzie o 5 kg czy regularnym spożywaniem wysokoprocentowych napojów alkoholowych.**
- **Bardzo istotna wydaje się rola progestagenu i schematu jego podawania. Najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa wykazano dla progesteronu i dydrogesteronu oraz terapii sekwencyjnej w porównaniu z ciągłą.**
- **Nie zaleca się stosowania HTM u kobiet po leczeniu raka piersi.**

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZJI - GDYNIA 05.10.2018

JAKI JEST WPLYW HTM NA RYZYKO ŻYLNEJ CHOROBY ZATOROWO-ZATOROWEJ ORAZ UDARU NIEDOKRWIENNEGO?

- **ŻChZZ jest jednym z dwóch najważniejszych potencjalnych powikłań HTM. Ryzyko rośnie wraz z wiekiem kobiety, BMI (> 30 kg/m² – wzrost prawie trzykrotny) oraz dawką estrogenów i jest największe w pierwszym roku stosowania terapii.**
- **Ryzyko ŻChZZ i udaru niedokrwienego wzrasta przy doustnej HTM, ale bezwzględne ryzyko jest małe u kobiet przed 60. rokiem życia. Wykazano mniejsze ryzyko lub prawdopodobny brak jego wzrostu przy zastosowaniu terapii przezskórnej.**
- **Wykonywanie badań koagulologicznych w kierunku trombofilii może być zalecane przy obciążonym wywiadzie osobistym i rodzinnym.**

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZJI - GDYNIA 05.10.2018

JAKIE SĄ NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ZANIECHANIA HTM?

- **Zaledwie co piąta kobieta otrzymująca HTM kontynuuje ją dłużej niż 2 lata.**
- **Najczęstszym objawem niepożądanym a zarazem najczęstszym powodem wczesnych dyskontynuacji HTM są nieprawidłowe krwawienia z macicy, szczególnie podczas terapii złożonej ciągłej.**
- **Jakkolwiek jest to zwykle objaw krótkotrwały i niegroźny, stanowi prawie co drugą przyczynę przerwania terapii hormonalnej**

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZJI - GDYNIA 05.10.2018

JAKIE SĄ NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ZANIECHANIA HTM?

- Istnieje wiele przyczyn nieprawidłowych krwawień z macicy podczas HTM, spośród których najczęstsze to:
- **błędy użytkowniczkic podczas przyjmowania HTM**
 - **brak synchronizacji z endogenną czynnością jajników**
 - **nieoptymalna kompozycja E+P (np. zbyt wysoka dawka estrogenu, zastosowanie schematu ciągłego u pacjentki przedmenopauzalnej lub krótko po menopauzie)**
 - **atrofia endometrium**
 - **nie rozpoznane wcześniej zmiany organiczne jak polip endometrialny, hiperplazja/rak endometrium, mięśniaki macicy czy vaginitis atrophica**

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZJI - GDYNIA 05.10.2018

JAK DŁUGO MOŻNA STOSOWAĆ HTM?

- Dawka i czas trwania HTM powinny być indywidualizowane, zależnie od celów terapii i względów jej bezpieczeństwa.
- Zalecana jest najmniejsza skuteczna dawka estrogenów. Większość spośród najnowszych rekomendacji nie ogranicza arbitralnie czasu stosowania HTM – kontynuacja zależy od stanu zdrowia, indywidualnego profilu ryzyka i decyzji dobrze poinformowanej pacjentki.
- Uzasadnieniem do przerwania terapii jest wystąpienie przeciwwskazań do jej stosowania, brak akceptacji pacjentki lub niemożność wykonywania badań kontrolnych niezbędnych do bezpiecznej kontynuacji leczenia.
- Jedynym sposobem określenia celowości kontynuacji HTM jest przerwa w suplementacji hormonalnej i samoocena nasilenia dolegliwości menopauzalnych, ewentualnie obiektywizowana za pomocą walidowanej skali (np. skala Greene'a). Ponownie występujące dolegliwości menopauzalne pogarszające jakość życia są wskazaniem do **powrotu do HTM**.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA

05.10.2018

OD JAKIEJ DAWKI ESTRADIOLU ROZPOCZYNAĆ HTM?

- Dawka terapeutyczna może zależeć od wieku i typu menopauzy (naturalna czy operacyjna).
- Kobiety młodsze częściej wymagają podawania dawek wyższych, zaś kobiety w okresie pomenopauzalnym na ogół lepiej czują się po zastosowaniu niskich lub ultra niskich dawek estrogenów.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA

05.10.2018

JAKIE ZNACZENIE MA DROGA PODAWANIA HORMONÓW W RAMACH HTM?

- Substytucja hormonalna może być prowadzona drogą doustną, przezskórną, domięśniową i dopochwową.
- Najpowszechniej stosowanym sposobem podawania hormonów jest podaż doustna. Wiąże się ona z wyraźniejszym, korzystnym wpływem na parametry gospodarki lipidowej, z drugiej strony jednak częściej prowadzi do występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych.
- Istnieje szereg uzasadnień medycznych zastosowania postaci przezskórnych lub domięśniowych. Należą do nich: choroby wątroby, dróg żółciowych i przewodu pokarmowego, choroby tarczycy, nadciśnienie tętnicze, hipertriglicerydemia i palipragmazja. Stwierdzono, że terapia transdermalna nie zwiększa ani ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ani gęstości mammograficznej.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA

05.10.2018

JAKIE ZNACZENIE MA DOBÓR PROGESTAGENÓW W RAMACH ZŁOŻONEJ HTM?

- Jedynym uzasadnieniem do podawania progestagenów w ramach HTM jest protekcja rozrostów endometrium
- Kobiety po usunięciu macicy lub nadszykowej amputacji trzonu macicy powinny otrzymywać same estrogeny
- Złożona estrogenowo-progestagenna HTM wiąże się z nieco wyższym ryzykiem rozwoju raka piersi i mniej korzystnym efektem kardioprotekcyjnym
- Wybór rodzaju progestagenu i drogi jego podawania zależy od profilu bezpieczeństwa metabolicznego oraz preferencji pacjentki. Najkorzystniejsza metabolicznie i w najmniejszym stopniu zwiększająca ryzyko rozwoju raka piersi jest HTM zawierająca progesteron lub dydrogesteron.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA

05.10.2018

CZYM SIĘ KIEROWAĆ PRZY WYBORZE SCHEMATU HTM?

- U kobiet z zachowaną macicą HTM składająca się z estrogenu i progestagenu może być podawana w schemacie sekwencyjnym lub ciągłym. Wybór sposobu podawania hormonów jest niezależny od drogi ich przyjmowania.
- Schematy sekwencyjne stosowane są najczęściej u kobiet z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników i u kobiet w okresie okolomenopauzalnym.
- Schemat ciągły stosowany jest u kobiet, które nie chcą już mieć krwawień z macicy, w okresie pomenopauzalnym, najlepiej co najmniej rok po ostatniej miesiączce.
- Podstawą wyboru rodzaju HTM powinna być indywidualizacja – dostosowanie terapii do potrzeb, czynników ryzyka i preferencji kobiety.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA

05.10.2018

JAKIE BADAŃIA NALEŻY WYKONAĆ PRZEZ WDROŻENIEM HTM?

- Zebranie medycznego wywiadu osobistego (choroby, operacje, leki, przeszłość palenicza, w tym nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa) i rodzinnego (choroby nowotworowe, choroby naczyń tętniczych i żylnych).
- Badanie fizykalne z pomiarem masy ciała i BMI, ciśnienia tętniczego, ewentualnie wskaźnika talia-biodra.
- Badanie ginekologiczne z pobraniem wymazu cytologicznego i przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym.
- Badanie palpacyjne piersi i weryfikacja aktualnych badań obrazowych (mammografia i/lub ultrasonografia). Aktualny wynik badania mammograficznego lub ultrasonograficznego piersi nie zwalnia lekarza z przeprowadzenia badania palpacyjnego.
- Badania stężenia glukozy na czczo i cholesterolu całkowitego, a w razie występowania czynników ryzyka lub nieprawidłowości wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test – OGTT) najlepiej z oceną stężenia i profilu lipidowego.
- W sytuacjach wątpliwych ocena (nawet powtarzana) stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu, a w wybranych przypadkach stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) (u kobiet po histerektomii, stosujących terapię hormonalną) w trakcie leczenia hormonalnego.

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA

05.10.2018

JAKIE BADANIA NALEŻY WYKONAĆ PRZEZ WDROŻENIEM HTM?

W wybranych sytuacjach klinicznych uzasadnione może być poszerzenie spektrum badań o: ocenę stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), transaminaz, bilirubiny czy parametrów układu krzepnięcia, ultrasonograficzne badanie jamy brzusznej, ocenę układu żylnego kończyn dolnych, badanie tętnic szyjnych, densytometrię czy badanie predyspozycji genetycznych do wystąpienia raka piersi i jajnika. W większości przypadków nie ma jednak konieczności wykonywania ww. badań przed wdrożeniem HTM.

JAKIE BADANIA I JAK CZĘSTO NALEŻY WYKONYWAĆ PODCZAS PROWADZENIE HTM?

Pierwsze badanie kontrolne zalecane jest po 3–4 miesiącach terapii. Służy ocenie skuteczności, występowania objawów ubocznych, korekcy składowych, dawki lub drogi podania oraz wyjaśnieniu ewentualnych wątpliwości. Każda kobieta otrzymująca HTM powinna najrzadziej raz do roku poddać się badaniom kontrolnym

JAK POWINNA BYĆ PROWADZONA HTM U KOBIET PO USUNIĘCIU TRZONU MACICY?

Hormonalna terapia menopauzy u kobiet po usunięciu macicy/trzonu macicy polega na ciągłym podawaniu stałej dawki samego estrogenu. U tych pacjentek nie ma żadnego uzasadnienia do równoległego podawania progestagenu czy też dokonywania przerw w stosowaniu hormonów.

JAK NALEŻY PROWADZIĆ HTM U PACJENTEK Z PRZEDWCZESNĄ NIWYDOLNOŚCIĄ JAJNIKÓW?

- U kobiet z przedwczesną niewydolnością jajników ogólnoustrojowa HTM jest zalecana co najmniej do średniego populacyjnego wieku menopauzy.
- Z reguły skuteczna jest dawka standardowa w celu likwidacji objawów menopauzalnych, a zarazem zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy.
- Korzyści terapii są bardzo duże a profil bezpieczeństwa ma ogólnie korzystny.

JAK SOBIE RADZIĆ Z PACJENTKĄ, U KTÓREJ PO WDROŻENIU SYSTEMOWEJ HTM NIE USTĘPUJĄ OBJAWY MIEJSCOWE (NP. SUCHOŚĆ POCHWY, DYSpareunia)?

- U pacjentek ze wskazaniami do systemowej HTM należy się liczyć z faktem, że taka terapia w ok. 30-40% nie eliminuje objawów GSM
- W takich przypadkach należy rozważyć obok terapii systemowej, terapię miejscową tj. dopochwowe podawanie estriolu lub estradiolu.
- Terapia miejscowa nie wymaga uzupełniania dodatkami progestagenu. Nie podlega ona również ograniczeniom czasowym co do czasu rozpoczęcia terapii i czasokresu jej prowadzenia.

CZY ISTNIEJE SKUTECZNA ALTERNATYWA DO HTM W POSTACI TERAPII ROŚLINNYCH?

- Hormonalna terapia menopauzy jest najbardziej skuteczną metodą leczenia objawów naczynioruchowych w każdym wieku
- Najnowsze meta-analizy wskazują na ograniczoną moc dowodową dotychczas opublikowanych badań poświęconych zastosowaniu fitoterapii w medycynie menopauzy.
- Wg Zespołu Ekspertów PTMA "warto rozważyć zastosowanie fitoestrogenów kobiet, których jakość życia uległa istotnemu pogorszeniu z powodu objawów związanych z menopauzą, a które nie mogą lub nie chcą stosować systemowej HTM"

Załącznik: Hormonalna Terapia Menopauzy (terapia estrogenowo-progestagenowa) – leki dostępne w Polsce

Dawki ultraniskie:
0,5 mg E₂ podawane doustnie lub 0,014 mg E₂ podawane przezskórnie
Terapia doustna

Produkt	Forma	Skład i dawka	Rodzaj terapii
Femoston mini®	tabletki	28 tabletek: 0,5 mg E ₂ + 2,5 mg DYD	ciągła

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA 05.10.2018



**Dziękujemy
Państwu
za uwagę**

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUYZ - GDYNIA 05.10.2018

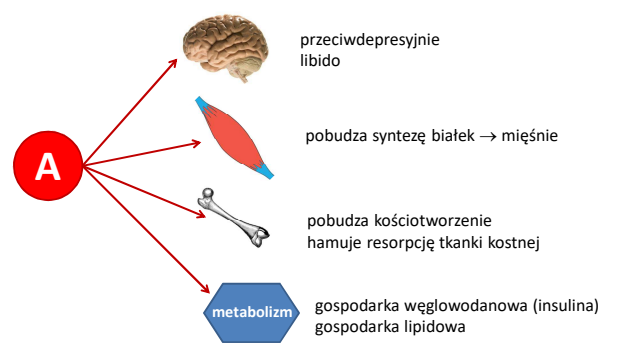
Hiperandrogenemia u kobiet po menopauzie - przyczyny, leczenie



Wojciech Zgliczyński
Klinika Endokrynologii CMKP

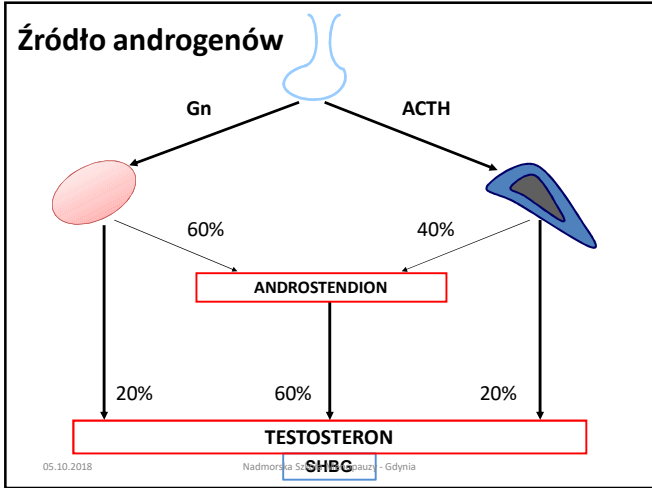
05.10.2018 Gdynia

Rola androgenów u kobiet





- przeciwdepresyjnie
libido
- pobudza syntezę białek → mięśnie
- pobudza kościotworzenie
hamuje resorpcję tkanki kostnej
- metabolizm
gospodarka węglowodanowa (insulina)
gospodarka lipidowa

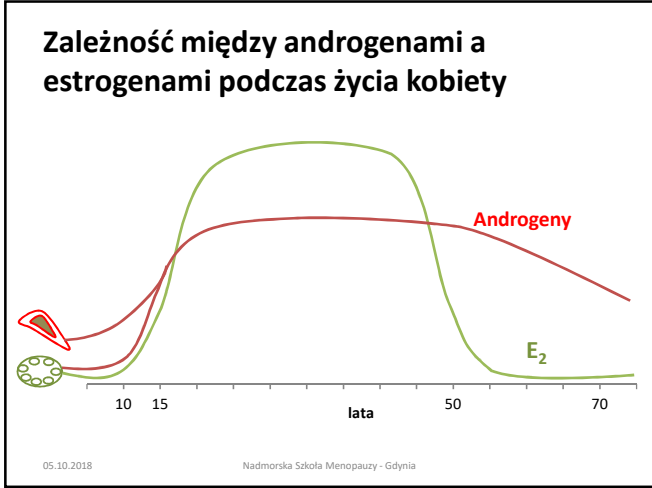
05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Źródło androgenów

	Aktywność androgenowa	Stężenie w osoczu (ng/ml)	Źródło krążącego hormonu [%]		
					Konwersja
Testosteron	100	0,2-0,7	5-25	5-25	50-70
DHT	250	0,05-0,3	-	-	100
Androstendion	10-20	0,5-2,5	30-45	45-60	-
DHEA-S	minimalna	400-3200	>95	<5	-

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Hipoandrogenizm

- Kobięcy zespół niedoboru androgenów (Female Androgen Insufficiency Syndrome – FAIS)
- Objawy:
 - zmniejszenie libido
 - brak energii, zmęczenie
 - obniżenie nastroju (depresja)
 - pogorszenie pamięci
 - obniżenie masy mięśniowej
 - obniżenie masy kostnej
 - wzrost masy tłuszczowej
 - zmniejszenie przekrwienia pochwy
 - zmniejszenie owłosienia tonowego

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

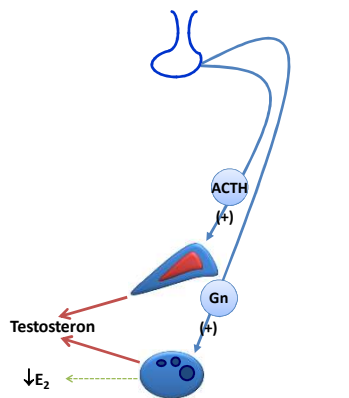
Zmiany stężeń hormonów płciowych u kobiet związane z wiekiem

- Nagły spadek stężenia estradiolu (E_2) po menopauzie, poniżej poziomu obserwowanego u mężczyzn
 - Głównym estrogenem słaby estron (E_1) pochodzący z obwodowej konwersji androgenów – androstendionu
- ⇒ objawy niedoboru estrogenów
- Produkcja testosteronu (jajniki, nadnercza) i innych androgenów (A, DHEA-S) powoli i stopniowo zmniejsza się z wiekiem
- ⇒ objawy **względego** nadmiaru, w późniejszym okresie niedoboru androgenów

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Menopauza – względny hiperandrogenizm

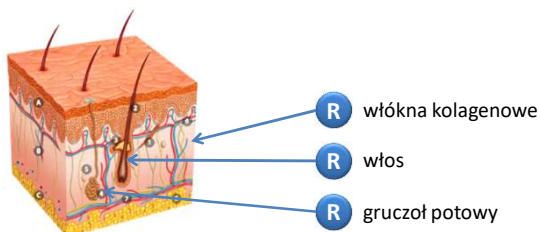


05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Menopauza – patomechanizm zmian skórnych

↓ Estrogeny / Testosteron b.z.

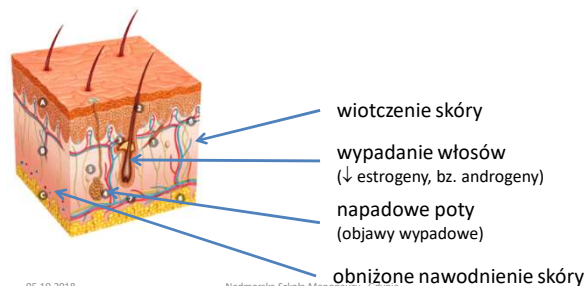


05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

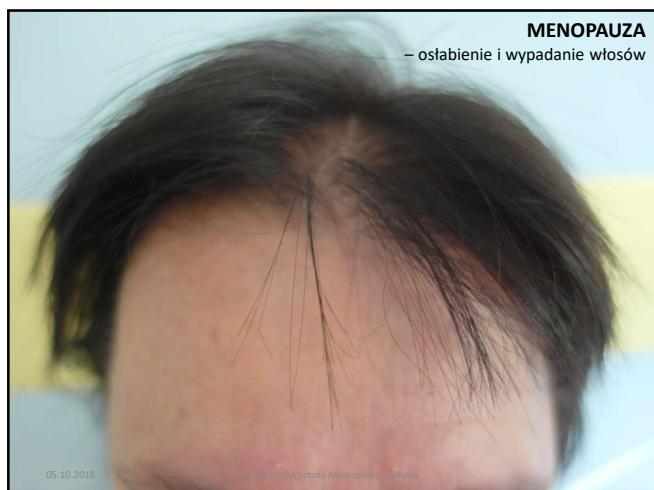
Menopauza – objawy zmian skórnych

↓ Estrogeny / Testosteron b.z.



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

RECEPTA	
Pacjentka po menopauzie z wypadaniem włosów	Oddział NFZ
	Uprawnienia
	Ch. przewlekłe
Rp.	
<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie HLZ* poprawia wygląd i kondycję włosów 	
* uwzględniając przeciwwskazania	
05.10.2018	Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

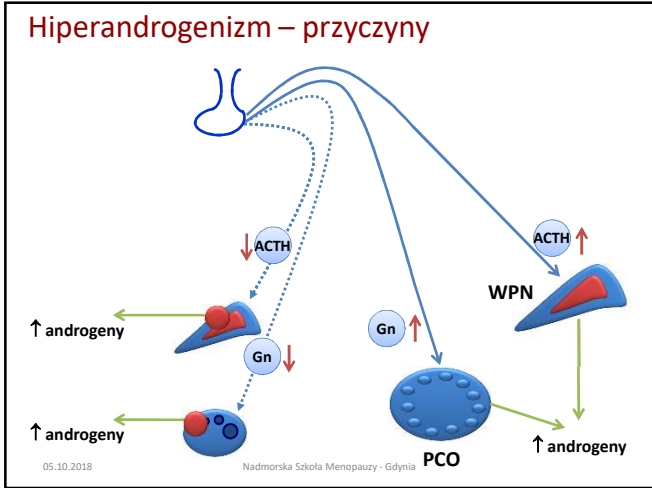
Względny nadmiar androgenów (wzrost wskaźnika T/E₂)

Yasui T et al. Androgen in postmenopausal women. J Med Invest. 2012; 59(1-2): 12-27.

KONSEKWENCJE

- ⇒ hirsutyzm
- ⇒ przecedzenie włosów
- ⇒ powikłania metaboliczne: zwiększenie insulinooporności, dyslipidemia
- ⇒ ↑ zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe
- ⇒ ↑ ryzyka raka piersi

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Hiperandrogenizm – patomechanizm zmian skórnych

↑ Androgeny – b. często ↑ insuliny

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Hiperinsulinizm – patomechanizm zmian skórnych

↑ insulina ≈ IGF-1

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Hiperinsulinizm – objawy skórne

↑ insulina ≈ IGF-1

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Acanthosis nigricans – objaw patognomiczny dla hiperinsulinizmu

- zespół PCO
- guzy wirylizujące
- zespół Cushinga
- akromegalia



05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Hiperkortyzolemia

Hiperandrogenizm

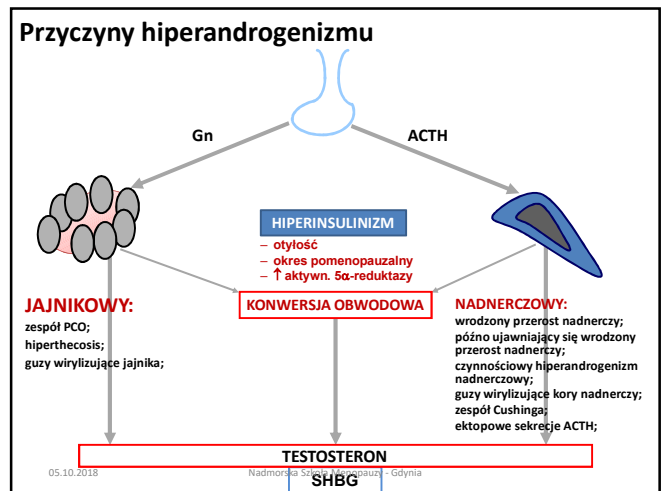
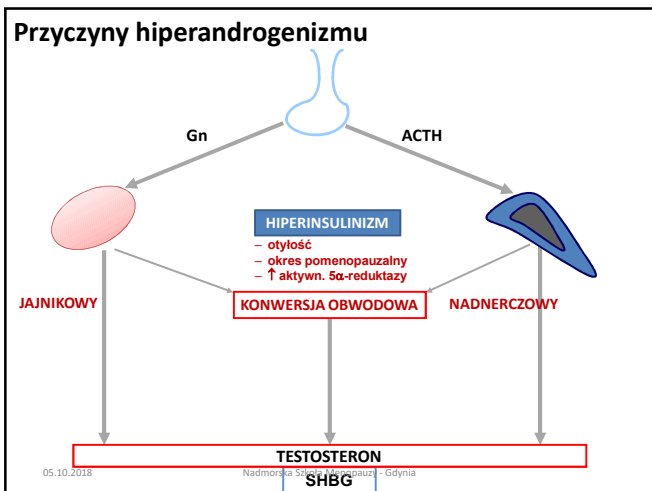


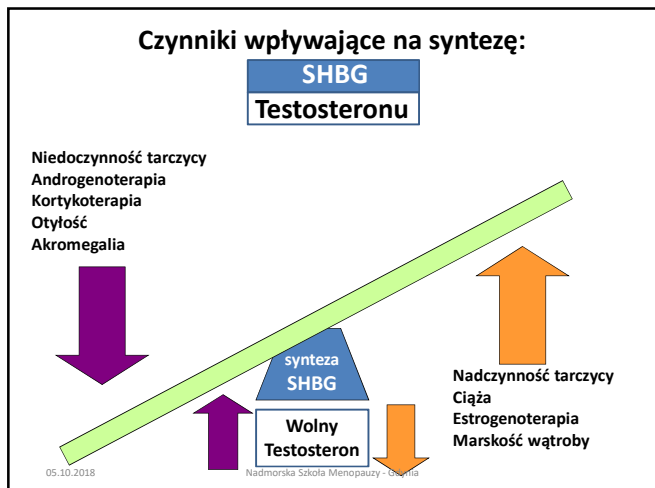
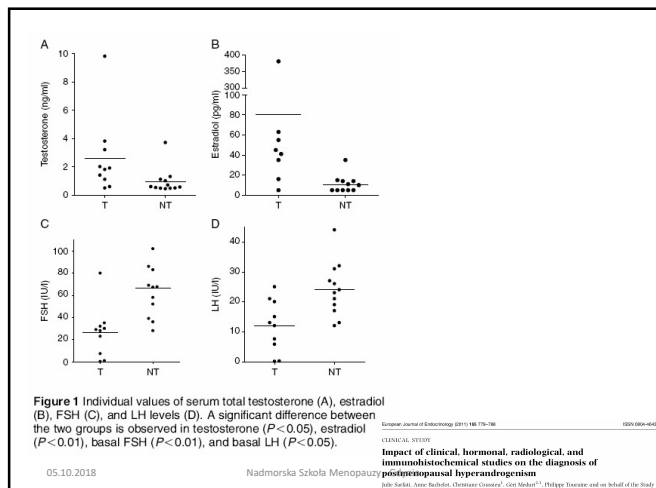
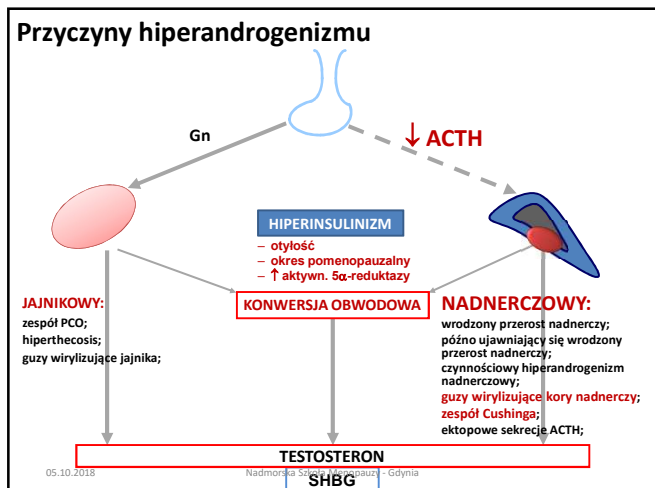
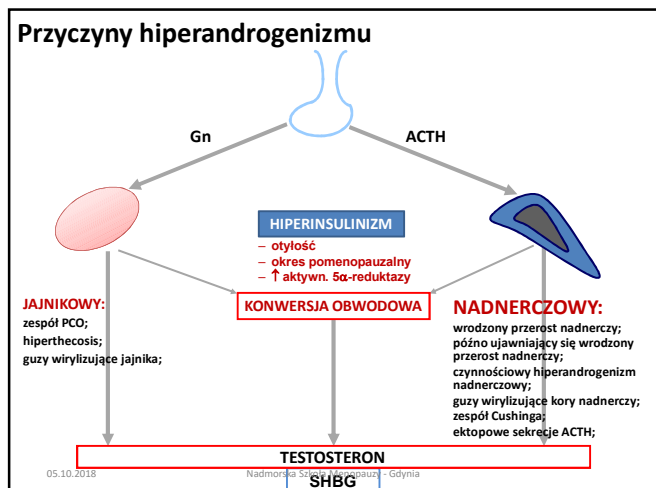
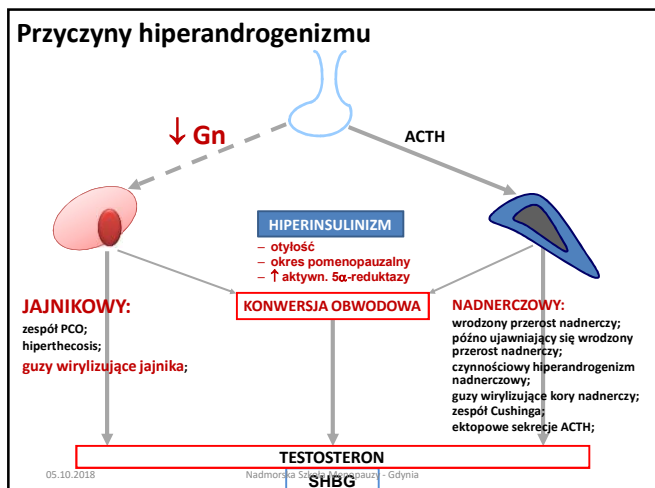
05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

WPN



05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia





- ### Hiperandrogenizm – objawy
- Hirsutyzm
 - Zmiany trądzikowate
 - Łysienie typu męskiego
 - Zmiany budowy ciała – atletyczna, nadmierna rozbudowa obręczy barkowej
 - Obniżenie głosu
 - Powiększenie łechtaczki (> 1,5 x 2,5 cm)
- Wiryliczacja !**
- 05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Wirylizacja u kobiet po menopauzie

- Nasilony hirsutyzm
- Łysienie typu męskiego
- Obniżenie głosu
- Zmiany budowy ciała – atletyczna, wzrost mc
- Powiększenie techtaczki (>1,5 x 2,5 cm)

⇒ Objawy znacznego nadmiaru androgenów

KONIECZNA DIAGNOSTYKA!

- szczegółowe wywiady** (historia miesiączkowania, zmiany BMI), czas i szybkość narastania objawów, leki, rodzinne itd.)
- badania hormonalne** (T, LH, FSH, E₂...DHEA-S, 17OH-P, kortyzol, ACTH)
- badania obrazowe** (USG narządu rodowego, jamy brzusznej, TK nadnerczy)

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia


Diagnostyka różnicowa HP

Rozpoznanie	Typowe objawy/postępowanie
Zespół PCO	Zaburzenia miesiączkowania w wywiadach; ↑ T i DHEA-S ⇒ USG n.r., OGTT, lipidogram
Indukowany otyłością	Prawidłowe miesiączkowanie/ciąże przed rozwinięciem się otyłości, ustępowanie objawów po ↓ mc; ↑ T i/lub DHEA-S
Hipertekozja	≈ ciężki PCOS (historia zaburzeń miesiączkowania); ↑↑ T, ↑ E ₂ , ↑ DHEA-S ⇒ USG n.r. (duże jajniki ≈ przedmenopauzalne)
Guzy wirylizujące (jajnika, nadnercza)	W wywiadach prawidłowe miesiączkowanie, nagłe, postępujące, często nasilone objawy wirylizacji; ↑↑ T i DHEA-S ⇒ USG/TK n.r./nadnerczy
Zespół Cushinga	Inne objawy somatyczne hiperkortyzolemii ↑ kortyzol podst / po 1 mg DEXA, ↑/↓ ACTH i DHEA-S ⇒ USG/TK nadnerczy / MR przysadki, test z DEXA
WPN	Rzadko rozp. po menopauzie (wywiady rodzinne, wczesne dojrzewanie, niski wzrost, rasa, AI w raku piersi) ⇒ ↑ 17OH-Prog podst / po ACTH (Synacthen)
Jatrogenny	Leki/suplementy zawierające androgeny (DHEA-S, T), żel T partnera

05.10.2018 Micol S. Rothman and Margaret E. Wiernan Clinical Endocrinology (2011) 75, 160-164

Hiperandrogenizacja pojawiająca się po menopauzie jest najczęściej pochodzenia jajnikowego i wiąże się z rozwojem guzów hormonalnie czynnych

- Ziarniszczak
- Otoczkowiak
- Androblastoma
- Guz z rzębu ciała żółtego (Luteoma)
- Guz z komórek wnąkowych
- Guz z komórek produkujących sterydy (Steroid cell tumor)

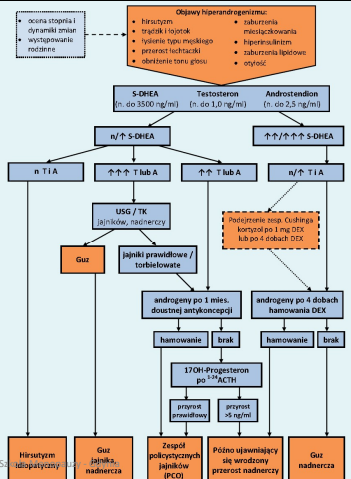


Charakterystyczna jest **szybko postępująca wirylizacja**

Techniki obrazowe (USG jajników, TK i MR miednicy mniejszej) – często zawadne ze względu na **niewielki rozmiar guza!**

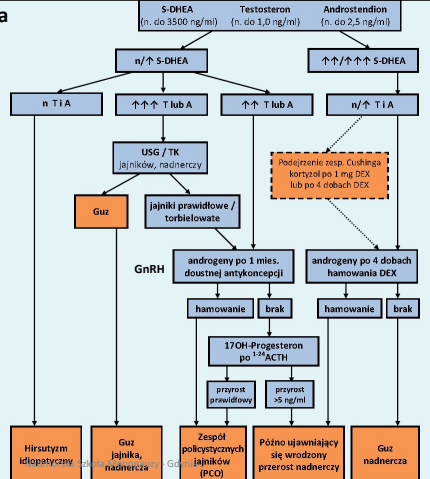
05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Algorytm postępowania w hiperandrogenizmie:



05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia W. Zgliczyński, R. Dębski

Algorytm postępowania w hiperandrogenizmie:



05.10.2018 W. Zgliczyński, R. Dębski

LECZENIE hiperandrogenizmu pomenopauzalnego


– zależy od etiologii

- operacja w przypadku guza wirylizującego
- analogi GnRH w hiperandrogenizmie zależnym od Gn
- spironolacton
- flutemid
- octan cyproteronu
- metformina
- modyfikacja stylu życia

głównie leczenie hirsutyzmu

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

IB ♀ ur. 1966 (48 lat)



- zatrzymanie miesiączki
- łysienie androgenowe
- zarost na twarzy
- hirsutyzm
- muskularna budowa ciała
- niski głos
- ↑↑ Testosteron
↓ LH/FSH

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia


IB ♀ ur. 1966 (48 lat)



- OM 46 rok życia, bez objawów wypadowych
- od ok. 1 roku nadciśnienie tętnicze i cukrzyca t.2
- od ok. ½ roku szybko narastający hirsutyzm
 - łysienie typu męskiego
 - niższy ton głosu
 - przyrost masy mięśniowej, gł. w górnych okolicach ciała

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

IB ♀ ur. 1966 (48 lat)



I 2014
 LH: 3,3 U/l; FSH: 6,2 U/l; E₂: 266 pg/ml
 Test.: **15** ng/ml (n. do 0,9)
 S-DHEA: 214 µg/dl (n. do 246)
 17OH-Progest.: 2,0 ng/ml (n. do 2)
 ACTH: **22** pg/ml; Kortyzol: 21 µg/dl
USG:
 macica mięśniakowata,
 endometrium 6 mm
 jajniki prawidłowe
TK: jajniki i nadnercza prawidłowe
 węzły chłonne bz.

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

IB ♀ ur. 1966 (48 lat)

I 2014 2 d. po DEXA 2 mg/d →

Test.: **15** ng/ml (n. do 1,4); 12,7 ng/ml
 Kortyzol: 21 µg/dl; 0,9 µg/dl
 DHEA-S: 214 µg/dl (n. do 246) 107 µg/dl
 17OH-CS: **14,5** mg/d (n. do 7) 1,4 mg/d
 17-KS: **32** mg/d (n. do 13) 24 mg/d
 ACTH: 22 pg/ml (n. 5-46) 0,8 pg/ml
 E₂: 266 pg/ml; LH: 3,3 U/l; FSH: 6,2 U/l

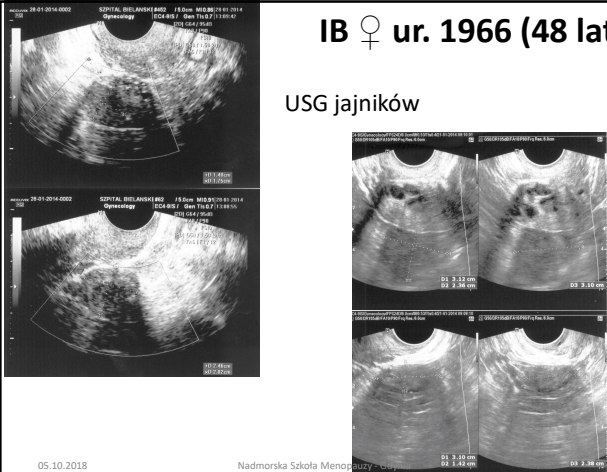
OGTT	0'	60'	120'
Glukoza (mg/dl)	112	180	160
Insulina (mU/l)	19,8	150	80

• Rozpoznanie
 • Dalsze postępowanie

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

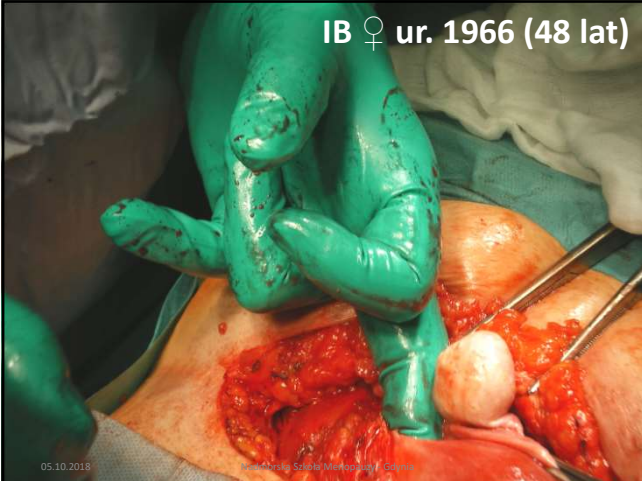
IB ♀ ur. 1966 (48 lat)

USG jajników

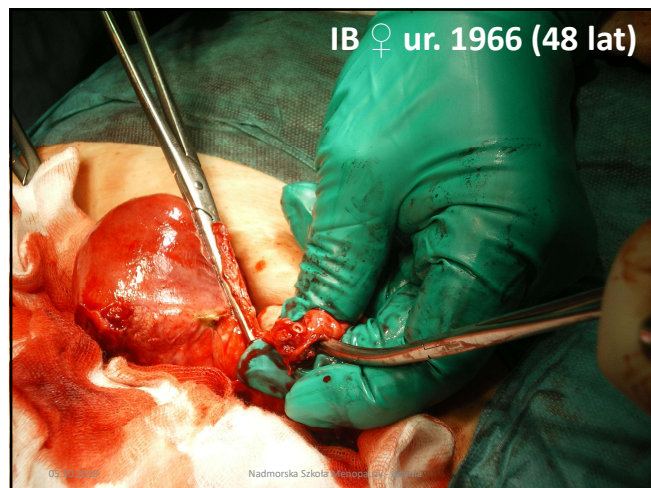
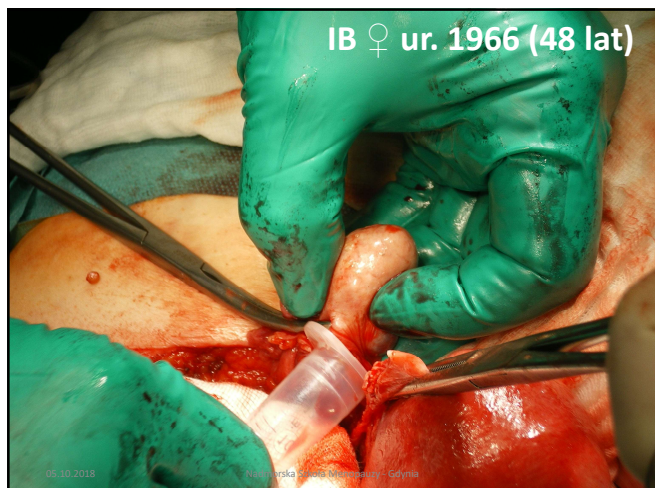


05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

IB ♀ ur. 1966 (48 lat)

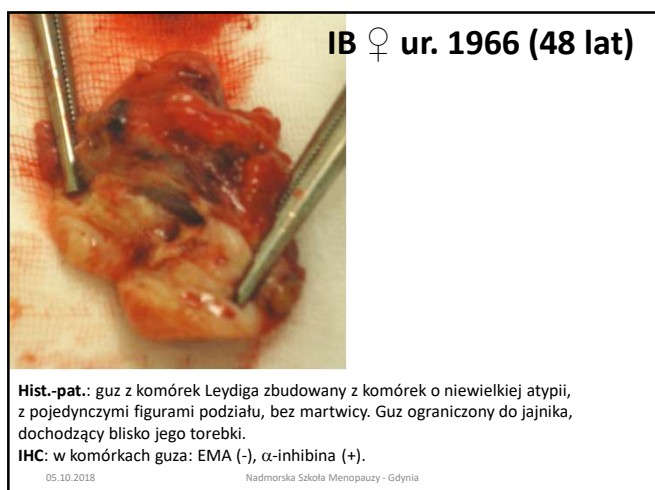
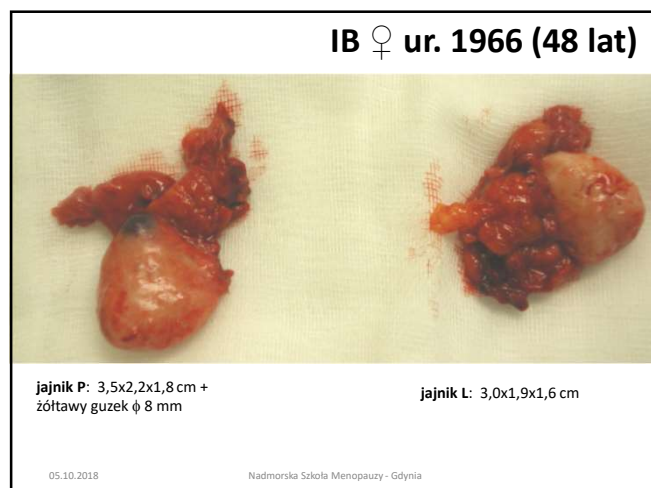


05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



IB ♀ ur. 1966 (48 lat)

Hormon (norma)	Wyściowo	Śródoperacyjnie		Po operacji
		P	L	
Testosteron (do 1,0 ng/ml)	15	43	4	0,2
E ₂ (do 30 pg/ml)	266	300	44	18
LH (< 12 U/l)	3,3	–	–	28
FSH (< 22 U/l)	6,2	–	–	42





I.O. ♀ lat 60

- otyłość i hirsutyzm (także u siostr)
- zawsze zaburzenia miesiączkowania (M co 40-60 d)
- OM – 54 r.ż.
- ↑ hirsutyzmu / tysienie androgenowe

2010 r. (57 r.ż.)

Glukoza: 140 mg/dl; **Insulina:** 300 mU/l
LH: 0,1 U/l; **FSH:** 0,2 U/l; **E₂:** 112 pg/ml
Test. (n. do 1,0): **21** ng/ml, **17OH-P:** 3,3 mg/d
Androstendion, S-DHEA, kortyzol – norma
USG, TK, MR –
 jajniki i nadnercza prawidłowe,
 przerost endometrium (15 mm)

Rozp. wstępne: ? hipertekozja jajnikowa
 guz wirylizujący

I.O. ♀ lat 60 (operowana w 57 r.ż.)

Hormon (norma)	Wyjściowo	Śródoperacyjnie		Po operacji
		P	L	
Testosteron (do 1,0 ng/ml)	21	53	4	0,2
E ₂ (do 30 pg/ml)	112	73	44	28
LH (< 12 U/l)	0,3	–	–	18
FSH (< 22 U/l)	0,2	–	–	32

I.O. ♀ lat 60

OPERACJA I 2010 r.

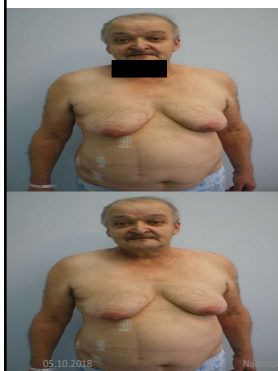
Hist.-pat.:
 łagodny guz φ 3 mm z kom. Leydiga jajnika P

- redukcja nadciśnienia tętniczego
- przejściowo ↓ ~ 20 kg
- **glukoza:** 100 mg/dl
insulina: 30 mU/ml

JP ♀ lat 64

- 155 cm / 65 kg
- Od pokwitania
 - niewielki hirsutyzm
 - miesiączki względnie regularne
- 2 x urodziła zdrowe dzieci
- OM – 54 r.ż.
- Po wakacjach 2013
 - szybko nasilający się hirsutyzm
 - kl. piersiowa, plecy, brzuch, uda
 - tysienie typu męskiego
 - silny zarost na twarzy (goli się codziennie)
 - obniżenie tonu głosu

JP ♀ lat 64

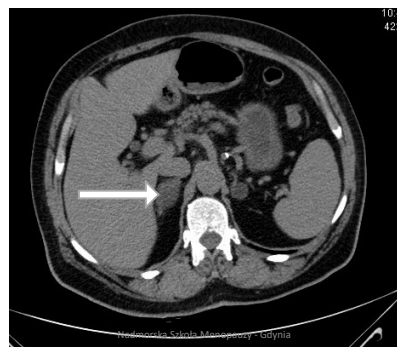


X 2013

USG:
 macica mięśniakowata,
 grubość trzonu 42, długość 49,
 endometrium 8 mm;
 jajnik P: 30x19,
 L: 34x21 – prawidłowe
 Powiększenie łechtaczki (7 cm)
LH: 48 U/l; **FSH:** 57 U/l; **E₂:** 44 pg/ml
Test.: 15,8 ng/ml (n. do 0,9)
S-DHEA: 6100 µg/dl (n. do 246)
ACTH: <1,0 pg/ml; **Kortyzol:** 9 µg/dl

JP ♂ lat 64 – TK jamy brzusznej

Prawe nadnercze
 – guz 40x29 mm o gęstości 5 jH
 z ogniskiem o gęstości 30 jH



JP ♀ lat 64

II 2014

4 d. po DEXA 8 mg/d

Test.: 21 ng/ml (n. do 0,9); 22 ng/ml
DHEA-S: 6112 µg/dl (n. do 246) 5870 µg/dl
ACTH: 1,9 pg/ml;

27 II 2014 OPERACJA (laparoskopowa) prawego nadnercza

III 2014

Test.: 0,2 ng/ml (n. do 0,9);
DHEA-S: 109 µg/dl (n. do 246)
Kortyzol: 10,8 µg/dl;
ACTH: 15 pg/ml;
E₂: 35 pg/ml; **LH:** 21 U/l; **FSH:** 53 U/l

przed operacją

po operacji prawego nadnercza



65-letnia kobieta
 z wirylizującym guzem nadnerczy

- łysienie androgenowe
- zarost na twarzy
- hirsutyzm
- niski gos
- przerost łechtaczki
- ↑↑ S-DHEA, ↓ ACTH




RECEPTA	Oddział NFZ
W przypadku szybko postępującego hiperandrogenizmu	Uprawnienia
	Ch. przewlekłe

Rp.

skieruj na oznaczenie:

- Testosteron, LH/FSH
- S-DHEA, ACTH



gdy ↑ testosteron ↓ LH/FSH
↑ S-DHEA ↓ ACTH

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

PODSUMOWANIE

- Po menopauzie pojawiają się objawy względnego nadmiaru androgenów (jako skutek nagłego spadku stężenia estrogenów),
- Szybko narastające po menopauzie objawy hiperandrogenizmu (wiryliczacja) wymagają diagnostyki wykluczającej guz wirylizujący,
- W przypadku wirylizacji po menopauzie;
 - zahamowanie wydzielania gonadotropin świadczy o autonomicznym wydzielaniu androgenów przez jajniki,
 - zahamowanie wydzielania ACTH świadczy o autonomicznym wydzielaniu androgenów przez nadnercza.

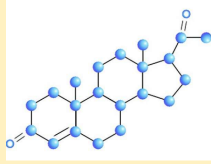
05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Nazwa badania	Jednostki	Zakres referencyjny
Androstendion	ng/ml	Kobiety: Przed menopauzą 0,4 - 3,4 Po menopauzie 0,1 - 2,1 Mężczyźni: 0,5 - 3,5
DHEA-SO4 <i>dehydroepiandrosteronu siarczan</i>	µg/dl	Kobiety (wiek w latach): 3 - 9 2,1 - 79,0 9 - 18 16,0 - 188,4 20 - 29 80,2 - 339,5 30 - 39 38,7 - 227,0 40 - 49 46,7 - 247,6 50 - 59 33,0 - 212,8 >60 61,6 - 124,1 Mężczyźni (wiek w latach): 3 - 9 1,7 - 61,8 9 - 18 21,0 - 397,7 20 - 29 161,2 - 561,6 30 - 39 124,5 - 482,7 40 - 49 96,9 - 391,5 50 - 59 59,7 - 307,9 >60 40,8 - 405,4
Testosteron	ng/ml	Kobiety: Mężczyźni 18 - 30 0,1 - 0,7 30 - 44 1,98 - 6,79 44 - 80 2,56 - 8,16 44 - 80 1,50 - 6,84

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progesteron i allopregnanolol w nowym świetle



Małgorzata Bińkowska
Klinika Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa CMKP
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Panek
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

05.10.2018

Historia naturalna odkrycia progesteronu

1672 – Regner de Graaf z Delft – *De mulierum organis generation inservientibus* – opis układu rozrodczego kobiety, w tym ciała żółtego.



1898 – Gustav Born of Breslau oraz Luis Auguste Prenant – pierwsze sugestie, że ciało żółte jest organem wydzielania wewnętrznego, który ułatwia implantację oraz ochrania zarodek.



1908 – Paul Ancel i Paul Bouin – histologiczne zmiany endometrium w II fazie cyklu są wywołane czynnością ciała żółtego.

1930 – Willard Allen – hormon z ciała żółtego jest niezbędny dla przeżycia zarodka i podtrzymuje ciążę u królicy.



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Historia naturalna progesteronu

1931-32 – Adolf Butenandt i Wesphal w Gdańsku, Slotta we Wrocławiu, Hartmann i Wettstein w Szwajcarii – wyizolowali krystaliczną postać hormonu z ciała żółtego.



1933 – W. Allen – otrzymał oczyszczony preparat.

1934 – O. Wintersteiner – określił budowę substancji.

A. Butenandt i Schmidt – uzyskali chemicznie czysty preparat hormonu.

Garden party u sir Henry'ego Dale:

PROGESTIN = LUTEOSTERON = → **PROGESTERON**

1935 – *Health Organization of the League of Nations*: standardy budowy i nazw hormonów płciowych, w tym hormonu z ciała żółtego.

1939 – Adolf Butenandt : Nagroda Nobla z chemii za pracę nad wyodrębnieniem hormonów płciowych

1994 – Doktorat *honoris causa* Politechniki Gdańskiej.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progesteron

- Syntetyzowany z cholesterolu (LDL lub *de novo*);
- Fizjologiczna dzienna produkcja:
Nadnercza: < 1 mg;
Ciało żółte: 20-30 mg;
łożysko (termin porodu): 250 mg.
- Związany z białkami (95-98%): albuminy, CBG, SHBG.

- Mechanizm działania: wieloraki i złożony.
- Wiązanie i aktywacja receptorów progesteronowych **PR**:
2 izoformy **PR-A** i **PR-B** oraz poprzez receptory błonowe.
Receptory obecne w: jajnikach, jajowodach, macicy i gruczołach piersiowych oraz w podwzgórzcu i przednim płacie przysadki.

- **PR-A** wydają się niezbędne w procesach rozrodczych zależnych od progesteronu.
- **PR-B** istotny w różnicowaniu gruczołów piersiowych.
- **Jądrowe PR obecne też w**: grasicy, mięśniach gładkich naczyń, kościach oraz w obwodowym układzie nerwowym.
- **Błonowe PR** obecne również poza układem rozrodczym.

Progesteron

Działania w obrębie narządu rodowego:

- przemiany wydzielnicze w endometrium;
- przekrwienie i rozpułchnienie mięśnia macicy;
- zwolnienie perystaltyki jajowodów;
- zagęszczenie śluzu szyjkowego;
- zmiany w nabłonku pochwy.

Działania ogólnoustrojowe:

- nasilenie diurezy;
- wzrost katabolizmu białek;
- pobudzenie oddychania;
- zmniejszenie napięcia mięśni gładkich;
- podwyższenie ciepłoty ciała
- zwiększenie wydalania Ca i P.

Działania ogólnoustrojowe:

- antyandrogenne w skórze;
- hamowanie 5 α -reduktazy);
- zmniejszenie wytwarzania SHBG;
- obniżanie nastroju;
- wzmacnianie pamięci wzrokowej;
- immunosupresyjne.

Działania w OUN:

- ↑ aktywności układu opiatowego;
- ↓ częstotliwości pulsów GnRH.

Metabolity progesteronu:

- wpływ na GABA_AR;
- ↑ metabolizmu i obrotu monoamin;
- wpływ na układ 5HT (serotoniny).

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progesteron – ewolucja preparatów doustnych

PROGESTERON podany doustnie podlega istotnemu klinicznie metabolizmowi:

1. W jelicie pod wpływem bakterii o aktywności 5 β -reduktazy.
2. W ścianie jelita pod wpływem 5 α -reduktazy.
3. W wątrobie w efekcie działania 5 β -reduktazy, 3 α - oraz 20 α -hydroksylazy.

- Przez lata nie był stosowany ze względu na **bardzo słabe i zmienne** wchłanianie i szybki metabolizm.
- Dodatkowo metabolity były przyczyną licznych objawów ubocznych.
- Niska biodostępność postaci doustnej spowodowała odkrycie oraz rozwój różnych syntetycznych pochodnych → **PROGESTINÓW**.

- Mikronizacja cząsteczki **PROGESTERONU** do 10 μ m spowodowała ↑ absorpcji. Dodatkowo umieszczenie w kapsułce żelowej w olejistej zawieszynie dało dalszy ↑ absorpcji.

PROGESTERON MIKRONIZOWANY

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

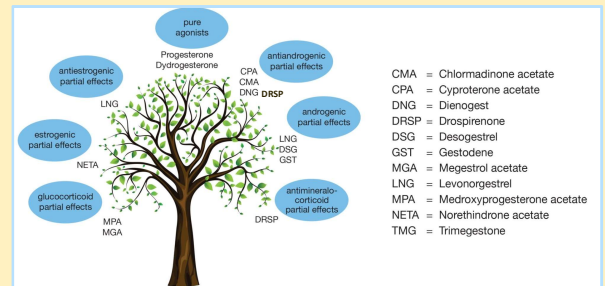
Progesteron

- Definicja:** substancja o aktywności progestagennej czyli wywołująca przemianę wydzielniczą endometrium.
- Pro gestatione:** ekstrakt z ciałek żółtych krów utrzymuje ciężę u królic pozbawionych jajników
- Terminologia:** progesta/ogen, gesta/ogen, progestin.
- Propozycja NAMS:** uporządkowanie nazewnictwa
PROGESTIN: tylko syntetyczne progestogeny.
PROGESTOGEN: progesteron i syntetyczne progestogeny

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progestogeny



- CMA = Chlormadinone acetate
- CPA = Cyproterone acetate
- DNG = Dienogest
- DRSP = Drospirenone
- DSG = Desogestrel
- GST = Gestodene
- MGA = Megestrol acetate
- LNG = Levonorgestrel
- MPA = Medroxyprogesterone acetate
- NETA = Norethidrone acetate
- TMG = Trimegestone

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Wiązania receptorowe progestogenów

WŁAŚCIWOŚCI	Progesteron	Dydrogesteron	Pochodne 19-nortestosteronu	Pochodne progesteronu
Blokowanie owulacji	—	—	+	+
Estrogenne	—	—	+/-	—
Androgenne	—	—	+	+/-
Maskulinizacja płodu	—	—	+	+/-
Relaksacja mięśnia macicy	+	+	—	+/-
Wpływ na nadnercza	—	—	+	+
Działanie termogenne	+	—	+	+
Krzepnięcie	—	—	+ ↑	+ ↑
Lipidy krwi	—	—	+	+
Insulinowrażliwość	+	+	- ↓	- ↓

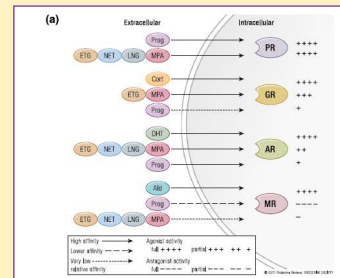
05.10.2018

Schindler AE et al., Maturitas 2009. Rizner TL et al. Steroids 2011.

Selektywność progesteronu i progestinów

Głównie zmieniają ekspresję genów po wiązaniu i aktywacji receptora wewnątrzkomórkowego. Mają wysokie powinowactwo do PR.

Regulują jednak również ekspresję poprzez inne receptory dla hormonów sterydowych: GR, AR, MR i ER.



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia, Haggood et al. Endocrine Reviews 2018,39(1).

Względna siła wiązania z receptorami i biologiczna aktywność wybranych progestogenów

Progesteron	PR		AR		GR		MR		ER	
	RBA %	Progesto-genic	RBA %	Andro-genic	RBA %	Glucocorticoid	RBA %	Antimineralo-corticoid	RBA %	Estrogenic
Progesterone	100	+	80	± (+)	5	±	6	±	—	—
MPA	65-98	++	151	±	74	±	0.13	±	—	—
LNG	23-96	++	58	±	1-75	±	17-75	±	—	—
NET/NET acetate	27-34	++	134	±	0.8	±	0.15	±	—	+
ETG/3-ketodesogestrel	150	++	20	± (+)	14	±	<0.1	±	—	—

Relative binding affinities are expressed as a percentage relative to 100% for reference steroids, which were as follows PR, progesterone; AR, dihydrotestosterone; GR, dexamethasone; MR, aldosterone; as discussed in (88). Relative binding affinity and cell nuclear biological activity data for GR, MR, and AR for progesterone, MPA, and NET acetate are from (100-106). All other relative binding affinities and all other progestin biological activities in predictive models were taken from references (52, 58). Biological activities determined in animals (mostly rats and rabbits) used a range of assays as reviewed in (88). Sources of data include references (24,25). —, not effective (+) weakly effective +, effective ++ strongly effective ±, literature inconsistent. Abbreviation: RBA, relative binding affinity.

Haggood et al. Endocrine Reviews 2018,39(1):36-78.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Dzisiejsze zastosowania progestogenów

1. Próba progesteronowa.
2. Pierwotny i wtórny brak miesiączki u dziewcząt i młodych kobiet (hipogonadyzm hipo- i hipergonadotropowy).
3. Regulacja cykli miesiączkowych – po pokwitaniu, w pełnym wieku rozrodczym, w PCOS, w premenopauzie.
4. Leczenie nadmiernie obfitych krwawień miesiączkowych.
5. Dwuskładnikowa Antykoncepcja Hormonalna.
6. Antykoncepcja progestogenowa.
7. Terapie wspomagane gozrodu.
8. Poronienie zagrażające i nawracające.
9. Zagrażający poród przedwczesny.
10. Leczenie endometriozy.
11. Hormonalna Terapia Menopauzy.
12. Leczenie przerostów endometrium...

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progesteron mikronizowany w HTM a bezpieczeństwo endometrium

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Wpływ na endometrium

Ochronny (przekształcenie endometrium poddanego działaniu estrogenu w fazę wydzielniczą):

- Obniżenie aktywności mitotycznej;
- ↑ ekspresji 17β- dehydrogenazy hydroksysteroidowej t.2, która przekształca estradiol w mniej silne estrogeny.
- PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention)

**Skuteczność i bezpieczeństwo zależy od użytej dawki progestogenu (adekwatnej do dawki estrogenu) i czasu podawania (zalecane 12-14 dni w HTM sekwencyjnej).
Terapia ciągła bardziej ochronna niż sekwencyjna.**

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progesteron mikronizowany doustny wpływ na endometrium

Autor	Rodzaj i typ badania	Estrogen	Progesteron	Histologia endometrium
Lane et al. BMJ 1983	Obserwacyjne 3 miesiące	1,25 mg CEE t. ciągła	MP 100 mg lub 200 mg lub 300 mg / 10 dni w miesiącu	Najlepsza: 300 mg Efekt zależny od dawki
Gillet et al. Maturitas 1994	Obserwacyjne 6 miesięcy	1,5 mg E ₂ t. ciągła	MP 100 mg 21-25 dni lub 300 mg 16.-25.d.c.	Bez hiperplazji. 8% -wydzielnicze
Moyer et al. F&S 1993	Obserwacyjne 5 lat	1,5 mg E ₂ 21-25 dni w cyklu	MP 200 mg/10-14 dni w cyklu lub 300 mg / 10 dni	Bez hiperplazji. Sekwencyjna 14 dni w cyklu – 80% amenorrhea

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progesteron mikronizowany doustny wpływ na endometrium

Autor	Rodzaj i typ badania	Estrogen	Progesteron	Histologia endometrium
PEPI trial, JAMA 1996	RCT, 3 lata	CEE lub placebo	MPA 2,5 mg ciągła lub 10 mg/12 dni w miesiącu lub MP 200mg/12 dni w miesiącu	33 hiperplazje proste i 14 z atypią przy CEE. 5 hiperplazji prostych i 1 z atypią przy MP. 1 hiperplazja prosta przy placebo.
Jondet et al. Maturitas 2002	RCT, 18 miesięcy	E ₂ 1,5 mg / 24 dni w miesiącu	MP 200 mg lub CMA 10 mg	Bez hiperplazji. Wydzielnicze 30 /124 MP Wydzielnicze 63 / 120 CMA

Progesteron mikronizowany 200 (300) mg przez 12-14 dni terapii sekwencyjnej.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Estradiol/Progesteron w terapii ciągłej: REPLENISH STUDY

- RCT III fazy kobiet z zachowaną macicą w wieku 40-65 lat;
- FSH > 40, silne objawy naczynioruchowe;
- 4 zróżnicowane dawki E₂/P₄.
- Główne punkty końcowe: bezpieczeństwo endometrium, ustępowanie objawów, odsetek amenorrhea po 12 miesiącach.

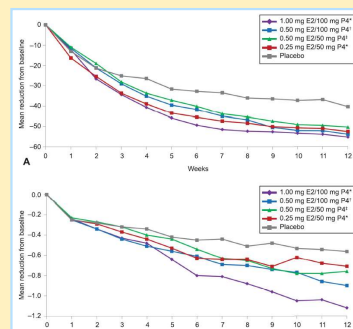
Parameter, n (%)	Estradiol/Progesterone				Placebo
	1 mg/100 mg	0.5 mg/100 mg	0.5 mg/50 mg	0.25 mg/50 mg	
n	280	303	306	274	92
Hyperplasia at 12 mo					
Incidence rate	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
One-sided upper 95% CI (%)	1.06	0.98	0.97	1.09	3.20
Proliferative endometrium*					
Screening	2 (0.7)	3 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0)
Mo 12	0 (2.9)	5 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.1)	0 (0)
Endometrial polyps					
Screening	5 (1.8)	7 (2.3)	5 (1.6)	5 (1.8)	0 (0)
Mo 12	4 (1.4)	6 (2.0)	10 (3.3)	7 (2.6)	0 (0)

Data are n (%) unless otherwise specified.
* Active and disordered endometrial proliferation.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia, Lobo et al. Obstet Gynecol 2018.

Estradiol/Progesteron w terapii ciągłej: REPLENISH STUDY

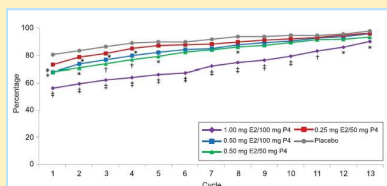


Zmiany w ciągu pierwszych 12 tygodni:
A – częstości uderzeń gorąca
B – nasilenia uderzeń gorąca

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia, Lobo et al. Obstet Gynecol 2018.

Estradiol/Progesteron w terapii ciągłej: REPLENISH STUDY



Łączny odsetek *amenorrhea* od 1. do 13. cyklu.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia R. Lobo et al. *Obstet Gynecol* 2018.

Ochrona endometrium przed proliferacyjnym działaniem ESTROGENÓW:

1. Dostosowanie dawki PROGESTOGENU do dawki i czasu podawania ESTROGENU.
2. Poinformowanie pacjentki o roli składnika progestogenowego.
3. Kontrolowanie *compliance* w przypadku terapii złożonej z dwóch preparatów.
4. Dostosowanie dawki do BMI (?).
5. Terapia ciągła daje lepszą ochronę endometrium.
6. Pochodne 19-nortestosteronu wywierają silniejszy efekt atrofizujący.
7. Progesteron mikronizowany i dydrogesteron mają korzystny lub neutralny wpływ na śródbłonek naczyń, metabolizm, ryzyko ŻChZZ i ryzyko raka piersi.

05.10.2018

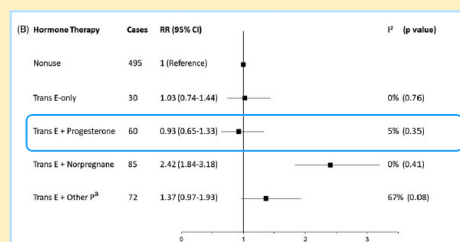
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia A. Gompel. *Climacteric* 2018.

Progesteron mikronizowany w HTM a ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Ryzyko ŻChZZ wśród stosujących HTM w zależności od typu progestogenu



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia P.-Y. Scarabin. *Climacteric* 2018;21(4).

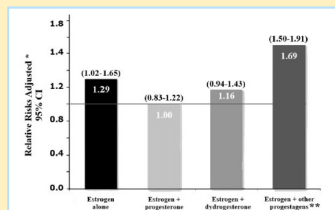
Progesteron mikronizowany w HTM a ryzyko raka piersi

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Względne ryzyko raka piersi w zależności od rodzaju progestogenu używanego w HTM

Badanie E3N-EPIC



Prospektywne kohortowe badanie 80 391 kobiet. 2265 przypadków raka piersi, w tym 1792 z obecnością receptorów hormonalnych. Czas badania: 8,1 ± 3,9 lat. Średni wiek rozpoczęcia obserwacji: 53,1 lat (40-66,1). Estrogen: E₂ doustny lub przezskórny, tylko 1,3% - CEE.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia A. Fournier et al. *J Clin Oncol* 2008;26.

CECILE-Study (2013)

Populacyjne badanie przypadki – grupa kontrolna: 1555 kobiet, w tym 739 z rakiem piersi a 816 w grupie kontrolnej. Wiek: 35-74 lata, 82,3% z nich 55-74 lata.

Duration of MHT use	Current users		OR ^a	95% CI
	Cases	Controls		
Never	311	357	1	ref
Estrogen-only therapy				
Any duration	34	31	1.19	[0.69-2.04]
< 4 years	14	10	1.58	[0.67-3.75]
≥ 4 years	20	20	1.01	[0.51-2.02]
Combined EP therapy				
Any duration	92	82	1.33	[0.92-1.92]
< 4 years	17	26	0.86	[0.43-1.73]
≥ 4 years	73	56	1.55	[1.02-2.36]

Odds ratios current users

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Cordina-Duverger E et al, PLOS One, November 2013, Vol.8.

CECILE

Odds ratios current users – independent of length

	Any duration			
	Cases	Controls	OR ^a	95% CI
Never MHT use	311	357	1	ref
Estrogen + natural progesterone	25	34	0.80	[0.44-1.43]
Estrogen + synthetic progestagen	67	48	1.72	[1.11-2.65]
By type of synthetic progestagen				
Estrogen + Progesterone Der.	55	43	1.57	[0.99-2.49]
Estrogen + Testosterone Der.	11	5	3.35	[1.07-10.4]
By regimen				
Continuous	9	5	2.52	[0.77-8.32]
Sequential	56	40	1.75	[1.09-2.79]

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Cordina-Duverger E et al, PLOS One, November 2013, Vol.8.

CECILE

Odds ratios current users – length < 4 years

	Duration < 4 years			
	Cases	Controls	OR ^a	95% CI
Never MHT use	311	357	1	ref
Estrogen + natural progesterone	10	17	0.69	[0.29-1.68]
Estrogen + synthetic progestagen	11	14	1.17	[0.48-2.86]
By type of synthetic progestagen				
Estrogen + Progesterone Der.	10	13	1.02	[0.40-2.58]
Estrogen + Testosterone Der.	4	4	1.64	[0.38-7.15]
By regimen				
Continuous	3	2	2.41	[0.36-16.1]
Sequential	11	10	1.40	[0.54-3.65]

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Cordina-Duverger E et al, PLOS one, November 2013, Vol.8.

CECILE

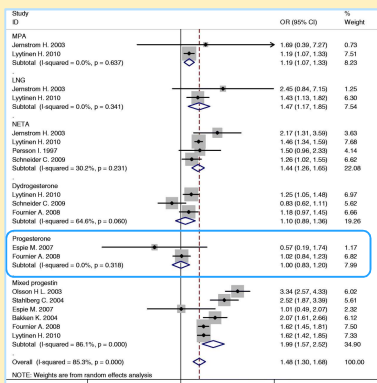
Odds ratios current users – length > 4 years

	Duration ≥ 4 years			
	Cases	Controls	OR ^a	95% CI
Never MHT use	311	357	1	ref
Estrogen + natural progesterone	14	17	0.79	[0.37-1.71]
Estrogen + synthetic progestagen	55	34	2.07	[1.26-3.39]
By type of synthetic progestagen				
Estrogen + Progesterone Der.	45	30	1.92	[1.13-3.27]
Estrogen + Testosterone Der.	7	1	9.47	[1.09-82.6]
By regimen				
Continuous	6	3	2.70	[0.60-12.2]
Sequential	45	30	2.00	[1.18-3.41]

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Cordina-Duverger E et al, PLOS one, November 2013, Vol.8.

Analiza związku pomiędzy HTM i ryzykiem raka piersi w zależności od rodzaju progestogenu



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Yang Z et al. Gynecol Endocrinol 2017;33.

Analiza 14 badań :

Estradiol tylko:

- OR = 0,9 (0,40-2,02) gdy RCT
- OR = 1,11 (0,98-1,27) gdy obserwacyjne.

Estradiol + Progesteron:

- OR zależne od rodzaju, typu i czasu terapii

Wpływ progestogenu na gruczoły piersiowe

- Jest wiele eksperymentalnych badań *in vitro* o wpływie na proliferację w prawidłowym i nowotworowo zmienionym nabłonku piersi, ale rzadko z zastosowaniem tego samego modelu dla różnych progestogenów.
- Ocena wpływu *in vitro* poszczególnych progestogenów w różnych stężeniach na wskaźnik apoptoza / proliferacja w liniach komórkowych raka (MCF-10A) łącznie z mieszankami czynników wzrostowych.
- Niekorzystny wpływ: MPA (4-krotnie ↓ wskaźnika), Octanu chlormadinonu.
- Neutralny wpływ: Progesteronu, Dienogestu, Dydrogesteronu.
 - Jednak model badawczy jest odmienny od złożonej budowy kobiecej piersi.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Metabolity progesteronu

5 α -pregnany stymulują proliferację komórek i ewentualne przerzuty przez aktywację szlaku MAP-kinazy.

Mają działanie antymitotyczne, nasilają apoptozę i adhezję komórek.

Wiebe JP et al. Endocr. Related Cancer. Kuhl H & Schneider H. Climacteric 2013.

Wpływ metabolitów progesteronu – odmienny w zdrowej i nowotworowej tkance piersi

Tissue Type	5 α -pregnanes (%)	3 α -HP + 20 α -HP (%)
Normal tissue	~85	~15
Tumorous tissue	~40	~60

Figure 4 Local conversion of progesterone to anti-mitotic 3 α -dihydroprogesterone (3 α -HP) and 20 α -dihydroprogesterone (20 α -HP) and to mitotic 5 α -pregnane metabolites by human breast cancer tissues and adjacent normal breast tissues. The conversion is presented as a percentage of total progesterone metabolism. *, Significantly different from normal at $p < 0.05$; ***, significantly different from normal at $p < 0.001$ (modified from Wiebe²⁶)

- Ekspresja enzymów i stężenia odpowiednich metabolitów progesteronu różnią się w tkance zdrowego gruczołu piersiowego i w raku piersi.
- W tkankach i liniach komórkowych raka piersi ekspresja 5 α -reduktazy jest silna i miejscowe wysokie stężenie 5 α -pregnanów stymuluje mitozę i hamuje apoptozę.
- Odwrótnie dzieje się w tkance zdrowej piersi.

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Wpływ Progesteronu mikronizowanego (PM) na ryzyko raka piersi

2016 – Systematyczny przegląd literatury (Medline, Embase) w języku angielskim.
173 prace → 141 po oddzieleniu duplikatów → wybór 19 poświęconych PM, uzupełniony o 6 nowszych publikacji.

- Gęstość mammograficzna piersi.
- Biopsje piersi.
- Ryzyko raka piersi.

Wnioski:

- Estrogen + PM doustny lub dopochwowy (*off label*) nie zwiększa ryzyka raka piersi przez 5 lat terapii.
- Dane z literatury sugerujące wzrost ryzyka po 5 latach są ograniczone.
- Konsultacja na temat złożonej HTM, niezależnie od zastosowanego progesteronu, powinna obejmować aspekt ryzyka raka piersi.
- Kobiety powinny uzyskać również informacje na temat innych modyfikowalnych i nie modyfikowalnych czynników ryzyka raka piersi i ich relacji w porównaniu w wpływem HTM.

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia; Stute, L. Wildt, J Neulen. Climacteric 2018;21(2).

Progesteron a sen

Parameter	Baseline	Placebo	Progesterone
TST	~350	~300	~420
SOL	~15	~20	~10
SPT	~350	~300	~250

Czas snu (w minutach) w EEG przed leczeniem (*baseline*), w 21. dniu podawania placebo lub Progesteronu 300 mg/dziennie.

- TST (total sleep time) – całkowity czas snu
- SOL – czas do wystąpienia snu
- SPT – czuwanie a czas snu

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia; Schüssler et al. Psychoneuroendocrinology 2008.

Wpływ na mózg

- Progesteron to neurosteroid.**
- Endogenny powstaje z cholesterolu *de novo* również w mózgu, rdzeniu kręgowym, nerwach obwodowych.
- Wysokie dawki mają neroprotekcyjny wpływ po urazach mózgu (III faza badań klinicznych).

w przeciwieństwie:

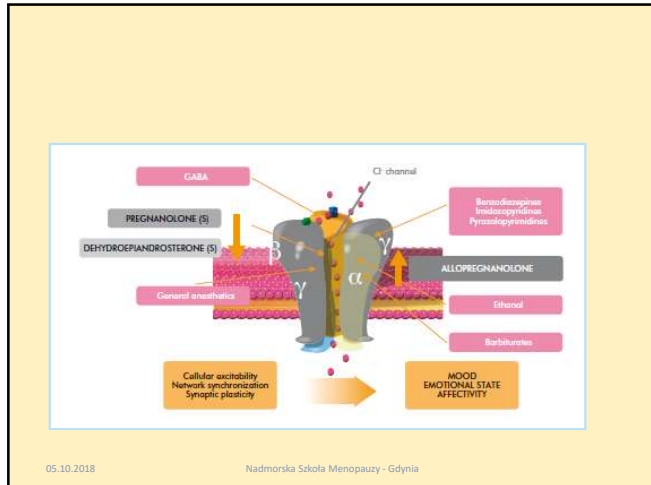
- MPA:** brak, a nawet blokowanie działania neuroprotekcynowego w badaniach na zwierzętach. Całkowicie antagonizuje wzrost Ca wewnątrzkomórkowego wywołany przez estradiol. Antagonizuje korzystną regulację czynności mitochondriów jaką wywołuje estradiol, inaczej niż progesteron czy inne progestyny (model na szczurach).

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Allopregnanolon

Fig. 1. Pregnenolone downstream pathways. Metabolites identified by colored background were determined in the present study. Abbreviations: DH, dihydro; 1, cytochrome P450csc enzyme (or CYP11A1); 2, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase; 3, 5 α -reductase; 4, 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase; 5, 17 α -hydroxylase; 6, 21 β -hydroxylase; 7, 11 β -hydroxylase; 8, 17,20 lyase; 9, sulfotransferase; 10, sulfatase; 11, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2/5-4 isomerase.

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Allopregnanolon

- Allopregnanolon (Allo) jest metabolitem progesteronu, który moduluje receptory GABA.
- Jest neurosteroidem.
- Neurosteroidy są endogenne lub egzogenne.
- Mogą być syntetyzowane w mózgu, ich regulacja – nie jest poznana;
- Lipofilne – mogą przekraczać barierę krew-mózg.
- Mogą zmieniać pobudliwość mózgu poprzez wiązanie z ligandem kanałów jonowych lub poprzez receptory powierzchniowe (np. GABA_A).

05.10.2018

Roberta Diaz Brinton et al. Alzheimer's & Dementia. 2017.
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Allopregnanolon

- Wydaje się być lekiem regenerującym, który promuje neurogenezę, regenerację ludzkich neuronalnych komórek macierzystych, który przywraca funkcje poznawcze w modelu przedklinicznej choroby Alzheimera, jak również zmniejsza patologię w chorobie Alzheimera.
- Posiada już bogatą literaturę potwierdzającą bezpieczeństwo zarówno u zwierząt, jak i ludzi.
- Jest kandydatem na lek regenerujący testowany w MCI (*Mild Cognitive Impairment*) i chorobie Alzheimera.

05.10.2018

Roberta Diaz Brinton et al. Alzheimer's & Dementia. 2017.
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Allopregnanolon w depresji poporodowej

- **Brexanolon** jest dożylną formą allopregnanolonu.
- 2 badania kliniczne III fazy, kontrolowane placebo w 30 ośrodkach akademickich: wlew dożylny w 2 dawkach: 60 mcg/kg lub 90 mcg/kg trwający 60 godzin.
- Średnio nasilona lub ciężka depresja poporodowa oceniona wg *Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)*.
- Istotna statystycznie poprawa (- 14,4 do - 19,5 pkt.) utrzymująca się przez dalsze 30 dni.
- Dobra tolerancja, sporadyczne objawy uboczne: zawroty głowy i senność.

05.10.2018

S. Meltzer-Brody University of North Carolina, M.E. Silverman School of Medicine at Mount Sinai, New York City. Lancet, 31 Aug 2018.
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Progesteron jako neurosteroid

- Badania przedkliniczne wskazują na wyjątkową rolę PROGESTERONU w neurogeniezie oraz na jego wpływ na mózg.
- PR zidentyfikowano w kilku obszarach mózgu i wykazano wpływ na funkcje poznawcze, działanie neuroprotektoryjne i promujące remodelowanie dendrytów.
- PROGESTERON ↓ częstość napadów padaczkowych bezpośrednio i pośrednio przez konwersję do ALLOPREGNENOLONU.
- PROGESTERON ma działanie neuroprotektoryjne po udarze niedokrwiennym lub po urazie mózgu, samodzielnie, jak i po uprzednim działaniu ESTROGENU.
- Eksperymentalne badania wskazują, że PROGESTERON ↓ obszar udaru i ↑ czynnościową poprawę w modelu uszkodzenia poprzez przejściowe zamknięcie tętnicy środkowej mózgu.

05.10.2018

R.B. Howard et al. Neurotrauma. 2017. R. Sitruk-Ware. Climacteric 2018