

# 治疗绝经期女性血管舒缩症状的个性化发展道路

# 免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况
- touchIME建议当前团队确保公开任何未标注或未经批准使用的相关参考文献
- 在touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用
- touchIME不承担因错误或遗漏而产生的任何责任

# 专家团队成员



Nicholas Panay先生

英国伦敦  
帝国理工学院医疗健康NHS信托与切  
尔西威斯敏斯特医院NHS信托基金会,  
妇科顾问兼名誉高级临床讲师



Petra Stute 医学博士兼教授

瑞士伯尔尼  
伯尔尼大学医院  
妇科内分泌与生殖医学科  
副主任



Marla Shapiro C.M.博士

CCFP, MHSs, FRCPC, FCFP,  
NCMP  
加拿大多伦多  
多伦多大学,  
家庭与社区医学系,  
教授

# 议程

## 欢迎辞与简介

*Nicholas Panay*先生

## 超越困惑：目前治疗绝经期的循证MHT建议是什么？

*Marla Shapiro*博士

## 超越MHT：哪些非激素替代品可用于治疗绝经期女性的血管舒缩症状？

*Petra Stute* 医学博士兼教授

## 超越一概而论方法：如何实现绝经期女性的个性化医疗护理？

病例讨论

全体团队成员

# 学习目标

描绘MHT最新循证建议方法，包括在决定MHT是否是治疗不同患者组别的最适宜治疗选项时需要考虑的各种因素

讨论MHT的替代方案，包括即将发布的非激素治疗途径

将循证医学知识转化为治疗绝经期女性血管舒缩症状的个性化治疗方案

# 绝经期常见症状

- 绝经期与对女性QoL有负面影响的多种症状相关联
- 绝经期常见症状包括：<sup>1-3</sup>

潮热/盗汗  
(血管舒缩症状)



阴道干涩与  
性交困难



睡眠障碍与  
失眠症



情绪低下与  
抑郁



性欲降低



认知能力较差



低能级



关节疼痛



尿频与疼痛



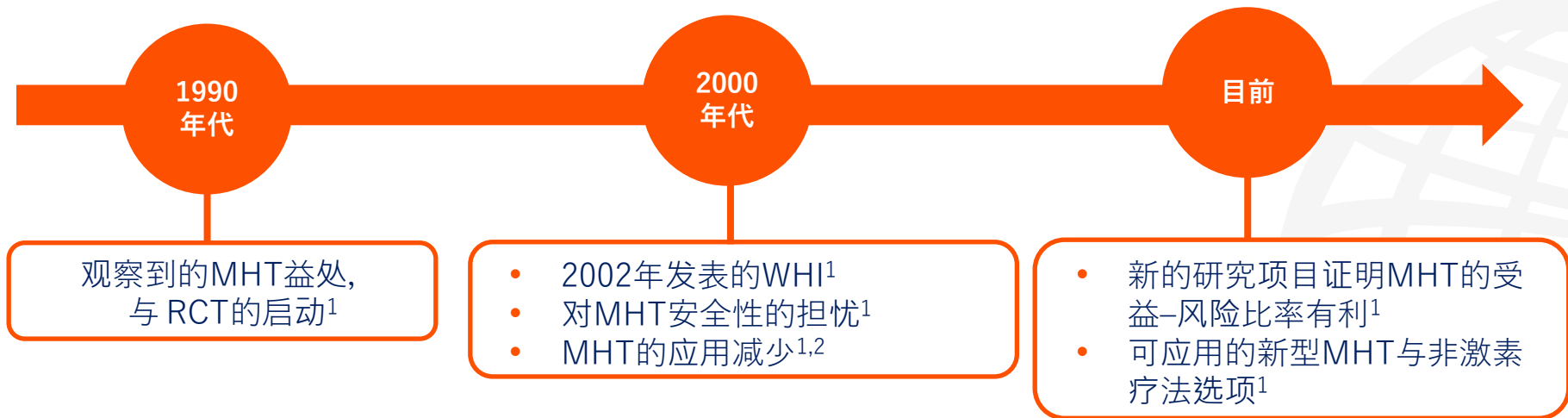
头痛



QoL, 生活质量。

1. Santoro N, et al. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:497-515; 2. Peacock K, Ketvertis KM. *Menopause 2020 Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;*  
3. NHS. *Menopause Symptoms.* 2018年8月。参见网址：[www.nhs.uk/conditions/menopause/symptoms/](http://www.nhs.uk/conditions/menopause/symptoms/) (访问日期：2021年2月5日)。

# MHT：发展历史



研讨会重点：激素与非激素疗法的功效与安全性以及个性化治疗

MHT, 绝经激素治疗; RCT, 随机对照试验; WHI, 女性健康倡议。

1. Cagnacci A, Venier M. *Medicina*. 2019;55:602; 2. Crawford S, et al. *Menopause*. 2018;26:588-97.

# MHT对绝经期症状的影响

- 现有证据表明，对于某些患者组别，MHT可以：1,2

 降低血管舒缩症状75%的频率

 减少骨质流失和骨折风险

 对冠心病风险具有正面影响

 有助于缓解睡眠障碍

 改善情绪与绝经期相关的抑郁



# 绝经期治疗：当前进展到哪一阶段？

- 可应用或正在进行临床试验的管理绝经期症状和风险的新型疗法：1-5

## 激素疗法

雌激素与孕激素

选择性组织雌激素活性调节剂

组织选择性雌激素复合物

生物同源性复合激素\*

## 非激素疗法

肾上腺素能降压药

SSRI/SNRI

Perphines

补充/替代药物

抗惊厥药物

抗胆碱药物

KNDy药物

生活方式改变

\*定制复合激素可能包含生物同源性激素，还未经批准，也没有数据证实所声称的益处优于标准疗法。

KNDy：kisspeptin-神经肽B-强啡肽系统；SNRI，选择性血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂；SSRI，选择性血清素再摄取抑制剂。

1. Fait F. *Drugs Context*. 2019;8:212551; 2. Biglia N, et al. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:909; 3. Trower M, et al. *Menopause*. 2020;27:498-505.

4. Pherin Pharmaceuticals. 参见网址：[www.pherin.com/hormone-replacement-therapy.html](http://www.pherin.com/hormone-replacement-therapy.html)（访问日期：2021年2月5日）。

5. Sood R, et al. *J Am Board Fam Med*. 2011;24:202-10.

# 迈向个性化治疗方案

- 绝经期症状治疗应该个性化，并且考虑副作用、注意事项和禁忌症，包括：



- 绝经期开始年龄<sup>1</sup>
- 开始治疗时机<sup>1</sup>
- 家族疾病史<sup>2</sup>
- VTE风险<sup>2</sup>
- CHD风险<sup>2</sup>
- 乳腺癌病史/高风险<sup>2</sup>

CHD, 冠心病; VTE, 静脉血栓栓塞。

1. The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24:728-53; 2. NICE guideline 23. 2015年11月12日; 更新日期: 2019年12月。  
参见网址: [www.nice.org.uk/guidance/ng23/](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23/) (访问日期: 2021年2月5日)。

# 治疗相关的临床挑战

- 建议的变更与新疗法的批准使得保持同步最优管理方案变得困难



## 讨论的女性病例患有：

1. 乳腺癌病史
2. CV风险增高
3. 子宫内膜异位病史
4. 早期绝经

# COVID-19疫情期间持续医疗护理

- 如可行，建议患有绝经期问题的女性使用电话或虚拟咨询<sup>1</sup>
- 电话或虚拟咨询对于女性方便获得重复性绝经期治疗处方非常理想，特别是对于正在进行治疗的女性和对摄入量没有问题的女性<sup>1</sup>
- 通过虚拟和电话咨询，向女性介绍发布的工具和资源（视各国具体情况而定）以支持绝经期管理<sup>2</sup>



COVID-19, 2019新型冠状病毒肺炎病毒。

1. Hamoda H, et al. FSRH, RCOG, RCGP and BMS statement. 2020年3月27日。参见网址：[www.fsrh.org/news/fsrh-rcog-rcgp-and-bms-statement-access-to-hormone-replacement/](http://www.fsrh.org/news/fsrh-rcog-rcgp-and-bms-statement-access-to-hormone-replacement/)（访问日期：2021年2月5日）；2. British Menopause Society. Primary Care Women's Health Forum. Primary Care Guide. 2020年3月。参见网址：[https://pcwhf.co.uk/wp-content/uploads/2020/05/PCWHF-Menopause-Management-remote-consultation-tool\\_V4.pdf](https://pcwhf.co.uk/wp-content/uploads/2020/05/PCWHF-Menopause-Management-remote-consultation-tool_V4.pdf)（访问日期：2021年2月5日）。



# 议程

## 欢迎辞与简介

*Nicholas Panay*先生

## 超越困惑：目前治疗绝经期的循证MHT建议是什么？

*Marla Shapiro*博士

## 超越MHT：哪些非激素替代品可用于治疗绝经期女性的血管舒缩症状？

*Petra Stute* 医学博士兼教授

## 超越一概而论方法：如何实现绝经期女性的个性化医疗护理？

病例讨论

全体团队成员

# 超越困惑：目前治疗绝经期的循证MHT建议是什么？

## Marla Shapiro C.M.博士

CCFP, MHSs, FRCPC, FCFP, NCMP  
加拿大多伦多  
多伦多大学家庭与社区医学系  
教授



# 绝经激素治疗



- 安全有效地治疗绝经期血管舒缩和泌尿生殖系统症状，并预防年轻健康的女性绝经后出现骨质流失的情况
  - 血管舒缩症状尤其重要
- 雌激素治疗（如果子宫完整，外加孕激素）是治疗绝经期症状的黄金标准
  - TSEC由CEE和巴多昔芬的固定组合组成，可用于相同的适应症
  - 在某些病例中，STEAR替勃龙是另一种选择。
  - 所有给药途径都同样有效
  - 合成和动物雌激素（CEE）均可用

# TSEC：组织选择性雌激素复合物

- CEE与SERM（而非孕激素）的组合物<sup>1</sup>
- 巴多昔芬是一种SERM，对子宫内膜和乳腺组织具有雌激素拮抗作用和对骨骼具有激动作用<sup>1</sup>
- CEE+巴多昔芬是FDA和EMA批准的首种TSEC<sup>2</sup>

## 中性效果



子宫



乳腺组织

## 有益效果



骨质疏松



能级



潮热



阴道健康与性功能



# MHT用生物同源性激素

- 与人体内源性激素具有相同的化学和分子结构
- 雌二醇（E2）和孕酮已获商业批准
- 生物同源性复合激素疗法是定制复合激素，可包括生物同源性激素，但未经批准，也没有数据证实所声称的益处优于标准疗法



# STEAR：选择性组织雌激素活性调节剂

- 替勃龙是一种含组织选择性弱雌激素、孕激素和雄激素活性的孕激素类药物<sup>1</sup>
- 使用后6个月内绝经期症状改善<sup>2</sup>
- 有子宫内膜异位症病史或对常规MHT有不良副作用女性可选择此药进行治疗<sup>1</sup>

## 中性效果



子宫内膜

## 有益效果



血管舒缩症状



骨量



情绪与性欲



乳腺组织增生  
与阴道萎缩

# 女性健康倡议MHT试验

27,347名绝经后女性(50-79岁) <sup>1,2</sup>

雌激素+黄体酮成分<sup>1</sup>

16,608名女性子宫完整

CEE 0.625 mg/d + MPA 2.5 mg/d  
(人数=8,506) 或安慰剂 (人数=8,102)

结束日期：2002年5月

单用雌激素成分<sup>2</sup>

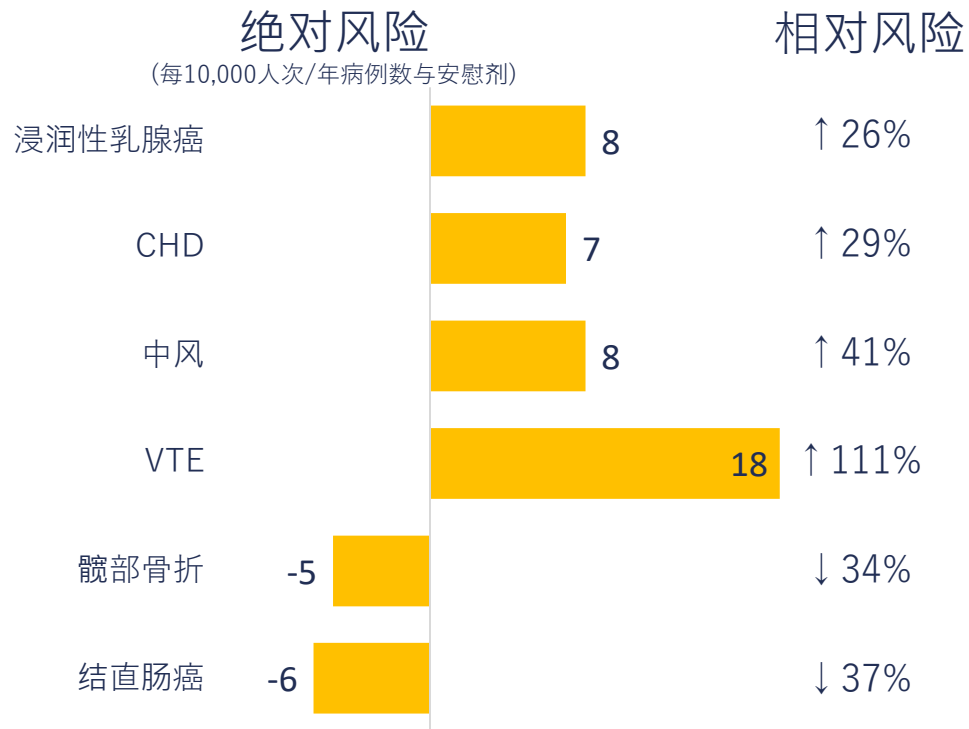
10,739名女性曾行子宫切除术

CEE 0.625 mg/d (人数=5,310) 或安慰剂  
(人数=5,429)

结束日期：2004年2月

疗效终点：CHD发病率<sup>1,2</sup>  
安全终点：浸润性乳腺癌发病率<sup>1,2</sup>

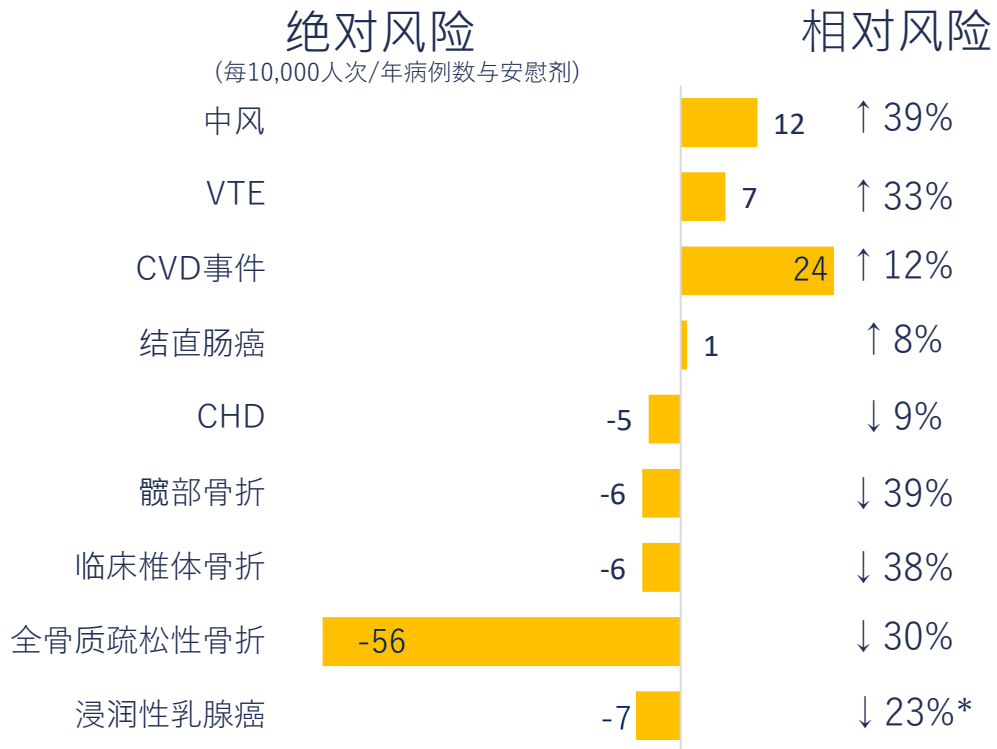
# WHI联合EPT试验：初步总体结果



## 平均5.2年随访后总体初步结论：

- 不利风险/受益状况
- CEE/MPA不应用于冠心病的一级预防

# WHI单药治疗ET试验：初步总体结果



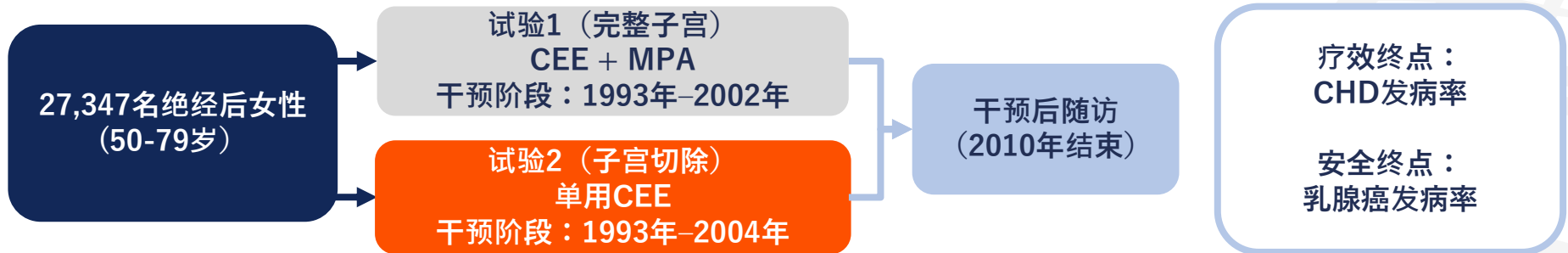
## 平均6.8年随访后总体初步结论：

- 无总体受益
- CEE不推荐用于绝经后女性的慢性病预防

\*p=0.06

CEE, 共轭马雌激素; CHD, 冠心病; CVD, 心血管疾病; ET, 雌激素治疗; VTE, 静脉血栓栓塞; WHI, 女性健康倡议。Women's Health Initiative Steering Committee. *JAMA*. 2004;291:1701-12.

# 女性健康倡议MHT试验：延长干预后随访



- 血管舒缩症状（潮热和盗汗）作为分层因素和自我报告终点包括其中
- 少于2%（完整子宫）和少于4%（子宫切除）的女性在干预阶段后继续使用MHT

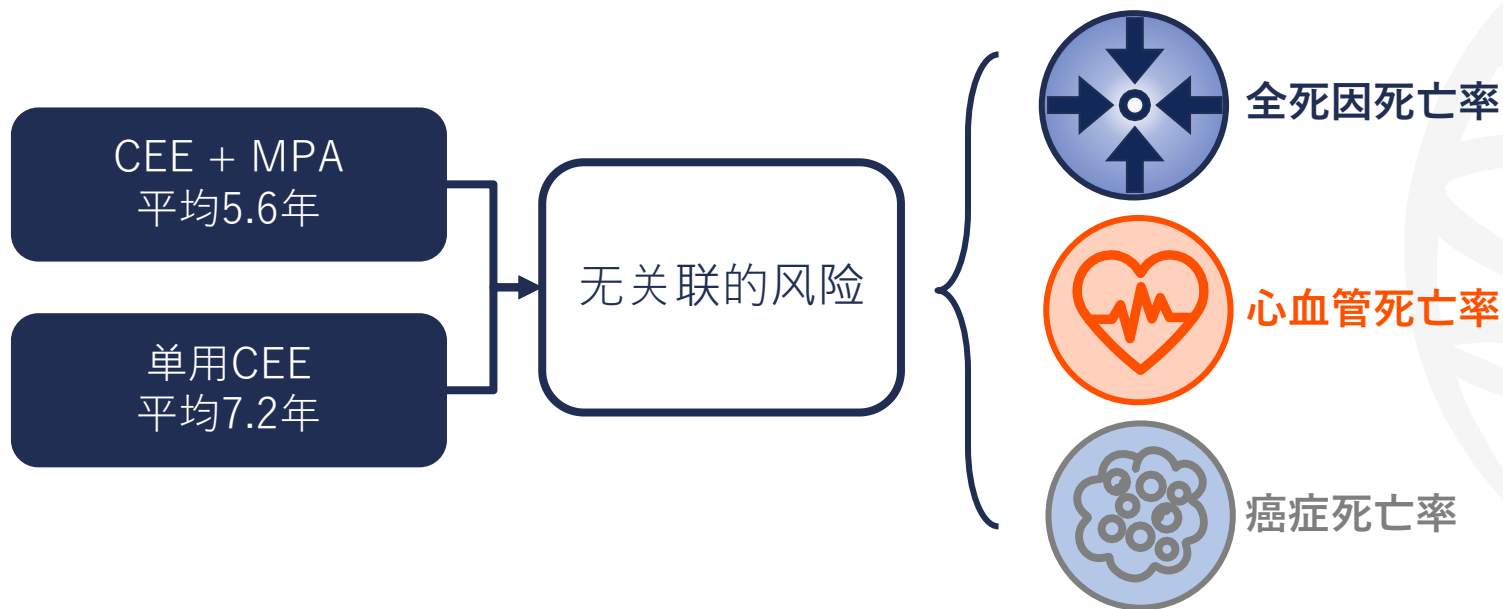
# WHI MHT试验：按年龄组划分的结果

按10岁年龄组随机划分之总体组合阶段的主要终点（13年累计随访）

	CEE + MPA试验				仅CEE试验			
	事件, 人数 (年化百分比)		差值/10,000 PY	HR (95% CI)	事件, 人数 (年化百分比)		差值/10,000 PY	HR (95% CI)
	CEE + MPA 人数=8,506	安慰剂 人数=8,102			CEE 人数=5,310	安慰剂 人数=5,429		
<b>冠心病</b>								
<b>50-59y</b>	93 (0.26)	69 (0.21)	+5	1.27 (0.93-1.74)	42 (0.21)	64 (0.32)	-11	0.65 (0.44-0.96)
<b>60-69y</b>	201 (0.44)	199 (0.46)	-2	0.97 (0.79-1.18)	183 (0.67)	188 (0.67)	0	1.00 (0.82-1.23)
<b>70-79y</b>	193 (0.98)	162 (0.84)	+14	1.17 (0.95-1.44)	138 (1.03)	141 (1.03)	0	1.01 (0.80-1.28)
<b>浸润性乳腺癌</b>								
<b>50-59岁</b>	132 (0.37)	93 (0.28)	+9	1.34 (1.03-1.75)	46 (0.23)	61 (0.30)	-7	0.76 (0.52-1.11)
<b>60-69岁</b>	198 (0.43)	149 (0.34)	+9	1.27 (1.02-1.57)	80 (0.29)	105 (0.37)	-8	0.78 (0.58-1.05)
<b>70-79岁</b>	104 (0.53)	81 (0.42)	+11	1.25 (0.94-1.67)	42 (0.31)	50 (0.36)	-5	0.85 (0.56-1.28)

# WHI长期随访

- 累计18年随访后全死因死亡率和死因别死亡率





# MHT可以提供有效的症状控制，但是…

- CEE+MPA试验于2002年提前终止，原因是与安慰剂组相比，**乳腺癌风险增加**且风险受益比不利
- CEE试验于2004年提前终止，原因是激素组与安慰剂组相比，**所增加的中风发病率**并不能被降低的冠心病风险相抵消



自然绝经后采取MHT的时间是否会对这些结果产生影响？



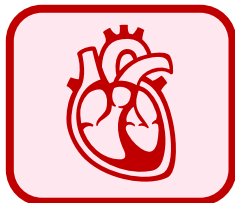
# Kronos早期雌激素预防研究 (KEEPS)



- 主要研究问题：自然绝经后3年内开始的MHT是否能减缓无CVD女性亚临床动脉粥样硬化的进程？
- 是否选择HMT取决于地方指南，但始终基于使用“最低剂量”
  - 研究口服CEE (0.45 mg/d) 和经皮 (17 $\beta$ -雌二醇；50 $\mu$ g/d) 雌激素与周期性微粒化孕酮 (口服；每月前12天，200 mg/d) 同服的效果

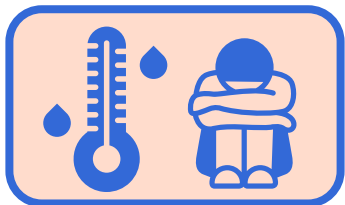
# KEEPS : 采用MHT的选定结果

- MHT的心血管效应

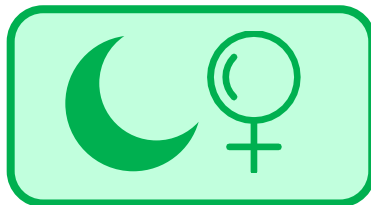


- 对CIMT和收缩压变化率的中性影响
- CAC降低趋势不显著

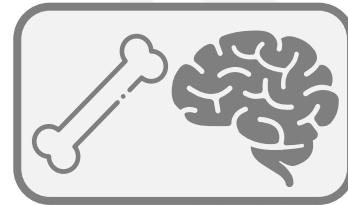
- 采取MHT后的绝经期症状



- 潮热和盗汗减少
- 抑郁和焦虑减少



- 部分睡眠领域改善
- 身体和运动相关性功能改善  
(经皮比口服MHT更有效)



- 维持骨密度
- 对认知无不良影响

# KEEPS：总结与结论

## 口服CEE与经皮E2：相似性

- 对血管舒缩症状、性功能、QoL和骨密度产生有利影响
- 对血压产生中性影响（在WHI中产生不利影响）
- 通常对心血管生物标志物产生有利或中性影响（但差异与首过肝脏代谢相关）
- 对CIMT和CAC产生中性影响（后者无显著趋势）
- 对认知产生中性影响（在WHI中产生不良影响，年龄>65岁）

## 口服CEE与经皮E2：差异性

- 口服CEE可以改善情绪
- 经皮E2可以改善HOMA-IR，并对性功能有一定的促进作用

鉴于不同女性有不同的治疗重点和危险因素状态，KEEPS强调针对MHT作出个体化决策的必要性。

同时，需要对刚进入绝经期女性的MHT进行更多研究，包括不同的配方/剂量/给药途径。

# 早期与晚期雌二醇干预试验 (ELITE)

643名健康绝经后女性，  
按以下因素分层：

- 绝经后<6年（早期组）
- 绝经后≥10年（晚期组）

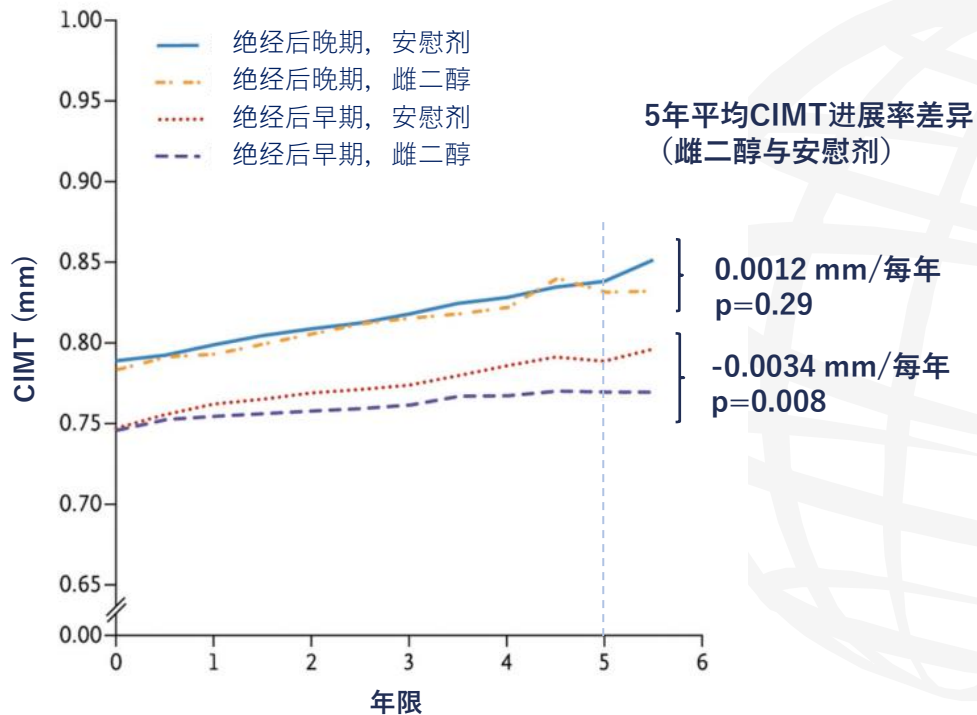
随机安慰剂对照试验：  
每日口服 $17\beta$ -雌二醇  
(如果子宫完整，  
加服周期性孕酮阴道凝胶)

## 主要成果

- CIMT变化，每6个月测量一次

# ELITE：成果

- 5年后，与安慰剂组相比，MHT组 CIMT进展率较低，但这种情况仅存在于绝经后早期组
- 不论有或没有阴道孕酮，结果都相似
- 不论有或没有进行降脂或降压治疗，结果都相似
- 治疗组间冠状动脉粥样硬化的CT测量无差异



CIMT, 颈动脉内膜中层厚度; CT, 计算机断层扫描; ELITE, 早期与晚期雌二醇干预试验; MHT, 绝经激素治疗。

Hodis HN, et al. *New Engl J Med*. 2016;374:1221-31.

From *N Engl J Med*, Hodis HN, et al., Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol, 374, 1228. Copyright © (2021) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

# ELITE：支持时机假说

绝经后6年内开始MHT的女性亚临床颈动脉粥样硬化明显减慢；  
绝经后 $\geq 10$ 年者没有明显差异。

MHT减少了早期动脉粥样硬化，  
但并非已确诊病变。  
治疗组之间的不良事件没有差异。

与文献一致：年轻和/或接近绝经期的女性开始MHT后，  
均可降低冠心病和总死亡率。

# CV总结：WHI、KEEPS和ELITE

	WHI <sup>1</sup>	KEEPS <sup>2,3</sup>	ELITE <sup>4</sup>
<b>群体数量</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 平均年龄：63岁</li> <li>• 2-3%陈旧性心肌梗死</li> <li>• 4-8%心绞痛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 平均年龄：53岁</li> <li>• 绝经后≤3年</li> <li>• 无亚临床冠状动脉粥样硬化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中位年龄：55岁（早期[&lt;6年]）</li> <li>• 中位年龄：64岁（晚期[&gt;10年]）</li> <li>• 无CVD证据</li> </ul>
<b>积极治疗</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oCEE (0.625毫克/每天) ± oMPA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oCEE (0.45毫克/每天) ± oP* 或tE (50微克/每天) ± oP*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oE (1毫克/每天) ± vP*</li> </ul>
<b>CV结果</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治疗期间中风风险增加（但并非治疗后随访）</li> <li>• 绝经后10年以下女性患MI的总体风险较低</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 亚临床动脉粥样硬化进展无差异</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 早期：CIMT进展率较低</li> <li>• 晚期组：进展率无差异，相较早期组而言CIMT总体较高</li> </ul>

\*按周期时间表而非每天进行给药。

CEE, 共轭雌激素; CIMT, 颈动脉内膜中层厚度; CV(D), 心血管(疾病); E, 17β-雌二醇; MI, 心肌梗死; ELITE, 早期与晚期雌二醇干预试验; KEEPS, 早期雌激素预防研究; MPA, 醋酸甲羟孕酮; o, 口服; P, 孕酮; t, 经皮; v, 阴道; WHI, 女性健康倡议。

1. Manson JE, et al. *JAMA*. 2013;310:1353-68; 2. Miller VM, et al. *Menopause*. 2019;26:1071-84; 3. Miller VM, et al. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009;2:228-39.

4. Hodis HN, et al. *New Engl J Med*. 2016;374:1221-31.

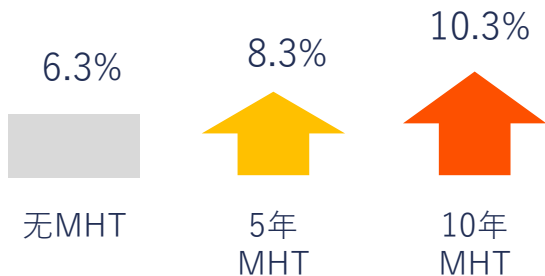


# 采取MHT后患乳腺癌风险：20年资料

## 对10万名以上女性进行后设分析

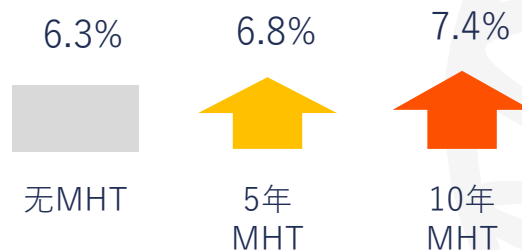
雌激素加每日孕激素

- 每100名50-69岁女性20年乳腺癌发病率<sup>1</sup>



单用雌激素

- 每100名50-69岁女性20年乳腺癌发病率<sup>1</sup>



百万女性研究：<sup>2</sup>

>900,000名绝经后女性

- 20年乳腺癌死亡率比

	当前服用者： 雌激素+孕激素	当前服用者： 单用雌激素	以往服用者
<5年MHT	1.39	1.15	0.99
≥5年MHT	1.64	1.35	1.24

MHT, 绝经激素治疗。

1. 乳腺癌激素因素合作小组. *Lancet*. 2019;394:1159-68; 2. Beral V, et al. *Lancet*. 2019;394:1139.

# 针对采取MHT后患乳腺癌风险的Q研究和CPRD数据库病例对照研究

两项巢式病例对照研究（将1998-2018年间98000多名乳腺癌女性和450000多名对照患者匹配）<sup>1</sup>

## 干扰因素和限制<sup>2</sup>

- 不包括MHT以外的乳腺癌危险因素
- 数据完整性和全面性低于RCT；未知干扰因素不均衡
- 没有关于过去坚持或转换MHT的信息
- 不区分连续和转换，或口服和非口服雌激素
- 包括历史系统性MHT处方，不代表现代实践

长期（≥5年）  
MHT与从不

OR 1.15 (95% CI 1.09–1.21)  
单用雌激素MHT

OR 1.79 (95% CI 1.73–1.85)  
雌孕激素MHT

风险最高：炔诺酮  
风险最低：地屈孕酮

过去长期单用雌激素MHT或短期雌孕激素MHT

没有风险增加

过去长期雌孕激素MHT

OR 1.16  
(95% CI 1.11–1.21)

CI, 置信区间；CPRD, 临床实践研究数据链；MHT, 绝经激素治疗；OR, 调整后的优势比；RCT, 随机对照试验。

1. Vinogradova Y, et al. *BMJ*. 2020;371:m3873; 2. Panay N, Davis S. 2020. IMS Statement on Use of Hormone Replacement Therapy and the Risk of Breast Cancer.

参见网址：[www.imsociety.org/manage/images/pdf/340bc1797dc687136cd14c2879c3d03a.pdf](http://www.imsociety.org/manage/images/pdf/340bc1797dc687136cd14c2879c3d03a.pdf)（访问日期：2020年11月17日）。

# IMS 2016年建议：MHT的受益风险比是多少？

+

- MHT是治疗血管舒缩症状最有效的方法
- 也可以改善QoL、性功能和其他症状，如关节和肌肉疼痛、情绪变化、睡眠障碍和外阴阴道萎缩
- 防止骨质流失；降低髌部、脊椎和其他骨质疏松相关骨折的风险
- 如果在女性60岁以下和/或绝经后10年内开始单用雌激素MHT（雌孕激素MHT效果不够强），则MI风险和总死亡率会降低

-

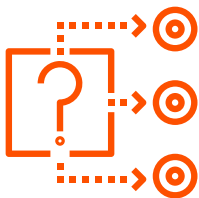
- 如果在女性60岁以上或绝经后10年以上开始，则风险大于受益
- 60岁后VTE和缺血性中风风险增加（经皮MHT可能带来的风险更低）
- 50岁以上未行子宫切除术的女性有患雌孕激素MHT相关乳腺癌的风险
  - 对于乳腺癌存活者通常不推荐

# NAMS MHT立场声明



由于类型、剂量、使用时间、给药途径、起始时间以及是否需要孕激素的情况有所不同，因此女性的MHT风险也各不相同。

治疗应遵循个体化原则，利用现有的最佳证据，最大限度地提高受益和减少风险，并定期重新评估。



MHT是一种安全有效的方法，可以治疗绝经期血管舒缩症和泌尿生殖系统综合征，并可以预防健康、年轻的女性绝经后出现骨质流失的情况，尽管对老年女性心血管疾病的潜在不良影响存在担忧。

# NAMS MHT立场声明

60

60岁以下或绝经后10年内无禁忌症的女性：

- 受益风险比似乎对治疗烦人的血管舒缩症状以及那些骨质流失或骨折风险升高的症状有利
- 根据WHI RCT，更长的持续时间对ET可能比EPT更有利

60岁以上或绝经期开始超过10-20年后进行MHT的女性：

- 由于CHD、中风、VTE和痴呆症的绝对风险更大，因此受益风险比似乎对年轻女性不利

# Cochrane综述（包括22项临床试验）（超过43000名女性）

50至60岁健康的女性

无禁忌症：低剂量MHT的绝对伤害风险很小

子宫切除术：5-6年单用雌激素MHT相对安全

MHT不适用，如果：

- CVD风险增加
- 患某些癌症风险增加（如有子宫的女性患乳腺癌）
- 血栓栓塞疾病风险增加（经皮可能是安全的）

MHT其他注意事项：

- 不适用于CVD一级或二级预防、痴呆或保护绝经后女性的认知功能
- 可预防绝经后骨质疏松症，但仅推荐给不能接受非激素治疗的高危女性
- 中风和胆囊疾病的风险显著增加
- 长期服用会增加冠心病事件、乳腺癌、肺癌死亡和（65岁以上女性）痴呆症的风险

# MHT总结



个体化MHT可有效缓解血管舒缩和其他绝经期症状，并可减少雌激素激动作用<sup>1</sup>

- 对于60岁以上或绝经后10年以上开始MHT的女性，安全性可能是一个值得关注的问题

在某些群体，包括年轻女性和围绝经期女性，还需作出进一步调查<sup>2</sup>



# 灰色地带



50岁以下女性

围绝经期女性

暂时或永久医源性卵巢衰竭



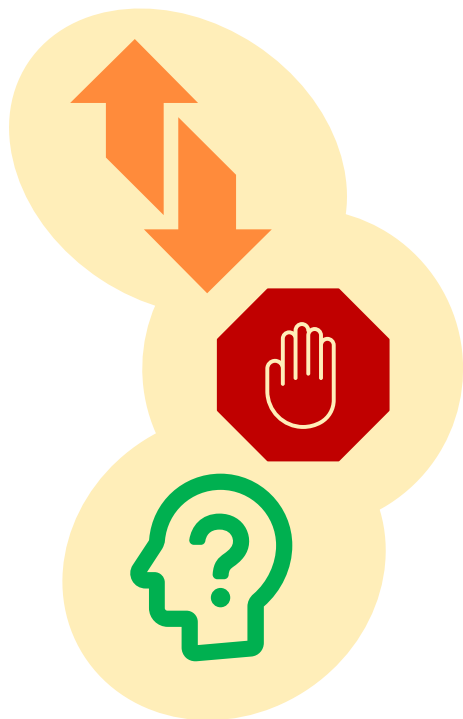
# 超越MHT：哪些非激素替代品可用于治疗绝经期女性的血管舒缩症状？

**Petra Stute 医学博士兼教授**

瑞士伯尔尼  
伯尔尼大学医院  
妇科内分泌与生殖医学科  
副主任



# 发布WHI初步报告后的MHT



- 继WHI初步结果后，对非激素性MHT替代品的兴趣增加<sup>1</sup>
- 在SWAN研究<sup>2</sup>中，从1996年到2013年，MHT开始率从8.6%下降到2.8% ( $p < 0.001$ )，开始率明显减少，原因是：
  - HCP和朋友建议、骨质疏松、心脏病、记忆保存和保持容貌
- 由于媒体报道、HCP建议以及副作用和癌症相关担忧，停止进行MHT的人数显著增加<sup>2</sup>

# 非激素药物治疗法

- SSRI和SNRI：被认为可以纠正由雌激素缺乏引起的体温调节失衡，并将潮热的强度和频率降低20-65%

## SSRI



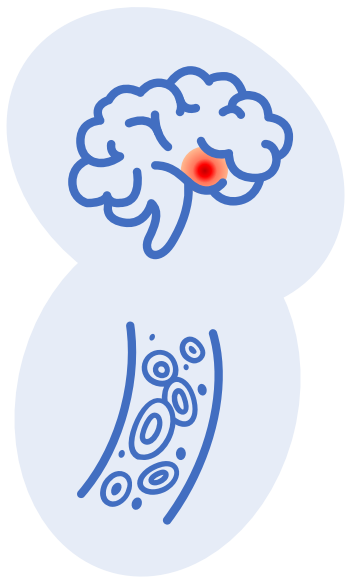
帕罗西汀	只有经FDA批准的SSRI/SNRI适用于中度至重度潮热	<b>避开</b> 它莫昔芬服用者
氟西汀	二线选项	<b>避开</b> 它莫昔芬服用者
舍曲林		中度CYP2D6抑制剂
西酞普兰	一线选项	可用于它莫昔芬服用者
艾司西酞普兰		

## SNRI



度洛西汀	一线选项	中度CYP2D6抑制剂
文拉法辛		它莫昔芬服用者最安全的选择
去甲文拉法辛		

# 非激素药物疗法<sup>1</sup>



- 加巴喷丁和普瑞巴林：调节下丘脑温度调节的抗惊厥药
  - 潮热强度和频率降低约50%
  - 对健康女性和乳腺癌存活者有轻度-中度疗效
  - 可能比SSRI/SNRI有更多耐受性问题
- 可乐定： $\alpha$  肾上腺素能抗高血压药，可降低外周血管反应性和抑制潮热
  - 对健康女性和乳腺癌存活者有中度疗效
  - 显著副作用（低血压、头晕、口干、便秘、突然断药可能导致高血压）限制其使用
  - 在英国，建议用于治疗潮热和盗汗（非一线）<sup>2</sup>
- 奥昔布宁：一种抗胆碱能药物，也是一种有效的治疗方法

SNRI, 选择性血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂；SSRI, 选择性血清素再摄取抑制剂。

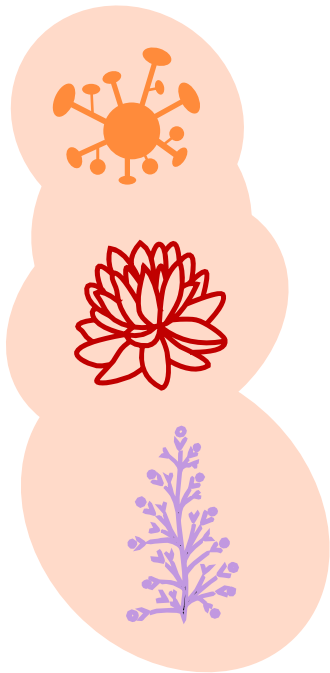
1. Biglia N, et al. *ecancer*. 2019;13:909; 2. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. 2015 (更新日期：2019年12月).

参见网址：[www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23) (访问日期：2021年1月22日)。

# 非药物非激素疗法适用于潮热

## 补充和替代药物

- 纯化花粉提取物：<sup>1</sup>“类似SSRI”活动；适度减少潮热和改善其他QoL参数
  - 没有明显的雌激素效应或与它莫昔芬的相互作用
- 大豆和红三叶异黄酮：<sup>2</sup>与哺乳动物雌激素的化学结构相似，并与雌激素受体结合，但具有部分激动和拮抗活性
  - 受低质量试验限制的数据
- 黑升麻：<sup>3</sup>与所报告的低剂量经皮雌二醇或替勃龙疗效相当，但对雌激素敏感组织无影响，也没有肝毒性证据
  - 与圣约翰草合用可提高疗效



QoL, 生活质量；SSRI, 选择性血清素再摄取抑制剂。

1. Fait T. *Drugs Context* 2019;8:212551; 2. McGarry K, et al. *Clin Ther.* 2018;40:1778-86;

3. Castelo-Branco C, et al. *Climacteric.* 2020; doi: 10.1080/13697137.2020.1820477 (出版前以电子文档发表)。

# 非药物非激素疗法适用于潮热



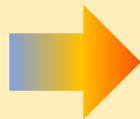
- **减肥**——随机对照试验表明，超重或肥胖女性的体重减轻与潮热减少有关<sup>1,2</sup>
- **瑜伽和锻炼**——证据不足<sup>3</sup>
- **针灸**——一些研究宣称，与没有针灸/假针灸相比，潮热的频率和/或严重程度降低<sup>4</sup>
- **放松疗法**——证据不足<sup>5</sup>
- **冷却策略**——疗效不受科学证据支持<sup>6</sup>

1. Thurston RC, et al. *Menopause*. 2015;22:59–65; 2. Huang AJ, et al. *Arch Intern Med*. 2010;170:1161–7; 3. Daley A, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006108; 4. Befus D, et al. *J Altern Complement Med*. 2018;24:314–23; 5. Saensak S, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD008582; 6. Biglia N, et al. *ecancer*. 2019;13:909.

# 血管舒缩症状的病理生理学

- 潮热的确切机制尚不清楚

下丘脑温度调节异常



因核心温度比正常温度小幅度升高而引发的血管舒张



- 血流量增加和体温升高
- 大汗和热感
- 外周血管扩张和寒战

与绝经期和雌激素缺乏有关

但是

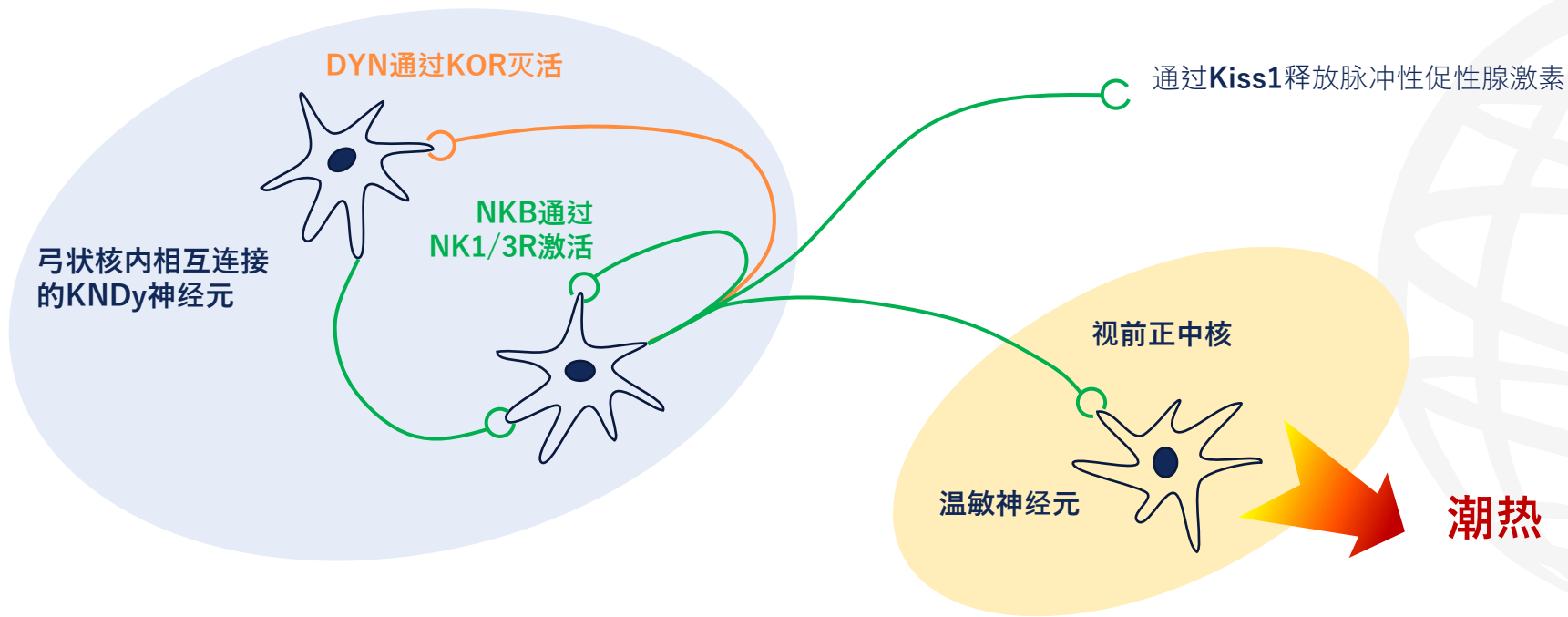


- 与雌激素水平无关
- 随时间推移停止且雌激素进一步下降——下降率重要吗？
- 启动大脑对雌激素戒断作出反应

多种治疗方法

- 血清素-去甲肾上腺素轴
- 下丘脑肽：KNDy系统控制促性腺激素分泌和下丘脑温度调节
- 降钙素基因相关肽

# KNDy神经元与体温调节





# 试验性KNDy药物：NT-814

- 双NK1R和NK3R拮抗剂，每天一次，口服剂量
- 在为期14天的IIa期剂量探索试验中，与安慰剂相比，基线水平显著降低



潮热频率

150毫克/每天：-4.9/每天  
( $p < 0.001$ )



每日严重程度得分\*

150毫克/每天：-12.3分  
( $p < 0.001$ )



夜间醒来频率

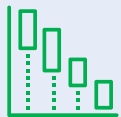
150毫克/每天：-2.2/每晚  
( $p = 0.002$ )

- 从第1周开始症状明显减轻
- 耐受性良好，与安慰剂相比，疗效大小与MHT相似
- IIb期研究正在进行中，治疗时间超过12周

\* (轻度潮热次数x 1) + (中度潮热次数x 2) + (重度潮热次数x 3)。  
KNDy, kisspeptin-神经激肽B-强啡肽系统；MHT, 绝经激素治疗；NK(1/3)R, 神经激肽(1/3)受体。  
Trower M, et al. *Menopause*. 2020;27:498-505.

# 试验性KNDy药物：Fezolinetant

- 在安慰剂对照、剂量范围、IIb期试验中进行研究的口服NK3R拮抗剂
- 与安慰剂组相比，在第4周和第12周VMS发生频率和严重程度有显著改善，服用最高剂量（90 mg BID）时改善最明显：



中度/重度  
VMS频率

第4周：-3.5/每天( $p < 0.0001$ )  
第12周：-2.6/每天( $p = 0.0005$ )



中度/重度  
VMS严重程度得分

第4周：-1.0/每天( $p < 0.0001$ )  
第12周：-0.6/每天( $p = 0.0028$ )

\*

- 与安慰剂相比，所研究的所有剂量均能快速改善症状
- 耐受性良好
- 正在进行第III阶段研究（NCT04003155）

\*[ (中度VM次数x 2) + (重度VM次数x 3) ] / (中度+重度VM次数)。  
BID, 每日两次；NK3R, 神经激肽3受体；VMS, 血管收缩症状。  
Fraser GL, et al. *Menopause*. 2020;27:382-92.

# 试验性药物：其他机制

## PH80-HF<sup>1</sup>

- Pherine鼻腔喷雾剂，每日6次，起效快（35–65秒）
- 在第II期探索性试验中，每日潮热的严重程度得到显著改善

## FP-101<sup>2</sup>

- 未公开作用机制（根据未公开适应症重新调整用途）
- 112名女性（包括服用它莫昔芬的女性）完成II a期研究，但数据尚未公布

# 总结

绝经期血管舒缩症状的治疗方法取决于个体因素



症状严重程度和频率以及生活质量  
优先事项



MHT适用性以及乳腺癌和心血管事件的  
危险因素



个人对激素或非激素治疗的偏好



共病和其他处方药



# 超越一刀切方法：如何实现绝经期女性的 个性化医疗护理？

基于病例的讨论

# 病例讨论

51岁，有乳腺癌病史

55岁，有CV增高风险

48岁，患有子宫内膜异位

39岁，患有宫颈癌

# 临床病例1：51岁，有乳腺癌病史

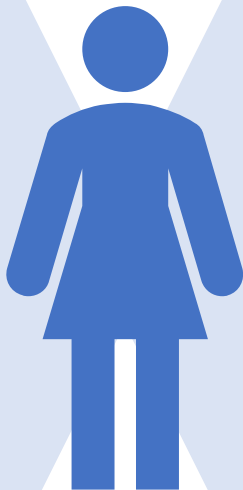
## 患者病史

### 乳腺癌

- 确诊年龄45岁
- 早期，HR-阳性，HER2-阳性
- Tx：外科手术+辅助托珠单抗，它莫昔芬，来曲唑

### 月经史

- 过去8个月经血减少
- 最后经血在2个月前



## 呈现疾病



### 认知能力

- 记忆差
- 注意力难以集中



### 盗汗

- 晚上大汗淋漓
- 影响睡眠

# 临床病例2：55岁，有CV增高风险

## 患者病史

### 月经史

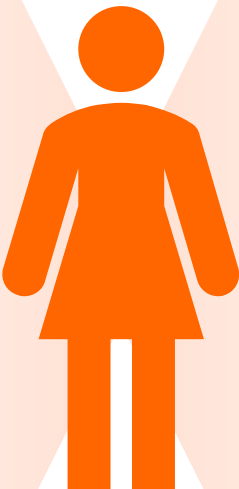
- 初潮年龄14岁
- 最后经血年龄53岁

### 体重

- BMI为32 kg/m<sup>2</sup>
- 尝试过减肥计划

### 二型糖尿病

- 应用二甲双胍控制
- HbA1c为41 mmol/mol (5.9%)



## 呈现疾病



### 潮热

- 日间频繁
- 盗汗



### 关节疼痛

- 僵硬和疼痛



### 偏好

- 担心MHT治疗
- 在线阅读过对此有负面的东西
- 希望商讨替代方案

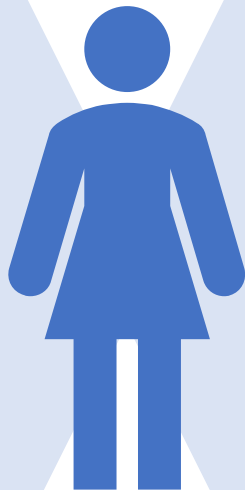


# 临床病例3：48岁，有子宫内膜异位

## 患者病史

### 子宫内膜异位

- 自初潮后痛经
  - 经期盆腔疼痛
  - 症状应用COC治疗管理
  - 怀孕困难（无孩子）
- 
- 子宫内膜异位确诊年龄47岁
  - 右卵巢良性肿块
  - 6个月前双侧卵巢切除，未行子宫切除



## 呈现疾病



### 潮热

- 日间频繁
- 盗汗



### 失眠症

- 睡眠困难
- 频繁醒来

# 临床病例4：39岁，患有宫颈癌

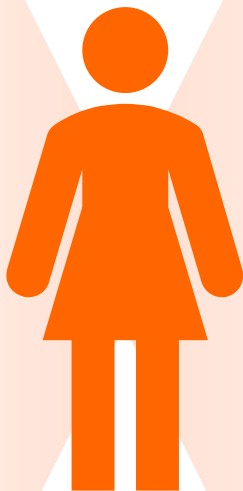
## 患者病史

### 宫颈癌

- IB期鳞状细胞宫颈癌
- Tx：根治性子宫切除术和放化疗
- 2个月前开始Tx

### 已戒烟者

- 每年10包吸烟史



## 呈现疾病



### 潮热

- 日间频繁
- 盗汗



### 焦虑

- 焦虑突然发作
- 最近几周更糟