

Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) στις μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Ασπασία Γαλάζιου

**Επιβλέπων: Γεώργιος Κολιός, MD PhD
Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας, Δ.Π.Θ.**

Εισαγωγή

- **Εμμηνόπαυση** είναι η τελευταία έμμηνος ρύση στη ζωή της γυναίκας (διάρκεια 3-5 ημέρες) ενώ,
- **κλιμακτήριος** είναι η χρονική περίοδος μετάβασης της γυναίκας από την αναπαραγωγική στη μη αναπαραγωγική φάση της ζωής της (διάρκεια 1-10 έτη).

(Nelson, Menopause 2008)

Μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος

Μετά την εμμηνόπαυση παύει η ωοθηκική παραγωγή και έκκριση των στεροειδών γεννητικών ορμονών και το ενδοκρινολογικό σύστημα αρχίζει να λειτουργεί διαφορετικά από εκείνο της γόνιμης γυναίκας.

(Constantine & Pickar, Curr Opin Pharmacol 2003)

Μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος

Η κυριότερη αιτία είναι η σχεδόν ολοκληρωτική διακοπή της ανάπτυξης και εξέλιξης των ωοθυλακίων στις ωοθήκες γεγονός που συνεπάγεται και την μεγάλη μείωση της παραγωγής του βιολογικά δραστικού ενδογενούς οιστρογόνου, **που είναι η 17β-οιστραδιόλη.**

(Constantine & Pickar, Curr Opin Pharmacol 2003)

Συμπτώματα

- Τα συμπτώματα είναι κυρίως αγγειοκινητικής φύσεως όπως εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις και αίσθημα παλμών.
(Morris & Rymer, Clin Evid. 2004)
- Επίσης, συμπτώματα οφειλόμενα στην ατροφία του ουροποιογεννητικού συστήματος όπως προπτώσεις, κολπίτιδες, δυσπαρέυνια και ουρολοιμώξεις.
(Gonzalez et al., Maturitas 2004)
- Τα συμπτώματα αυτά μαζί με την οστεοπόρωση οφείλονται καθαρά στην **έλλειψη οιστρογόνων**

Συμπτώματα

- Εξίσου σημαντικά είναι και τα συμπτώματα που αφορούν τον ψυχολογικό τομέα και επηρεάζουν την κοινωνική κυρίως ζωή της γυναίκας (Quality of life).
(Bruce & Rymer, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009)
- Τα σημαντικότερα από αυτά είναι αϋπνία, συνεχείς μεταβολές διάθεσης, μείωση της libido, μείωση της αυτοπεποίθησης, ανησυχία, ευερεθιστότητα, και κατάθλιψη.
(Short, *Climacteric* 2003).

Θεραπείες αντιμετώπισης των συμπτωμάτων

Οι περισσότεροι κλινικοί σήμερα για να περιορίσουν την ένταση των συμπτωμάτων χρησιμοποιούν τη **θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT)**.

(Freedman, J Womens Health 2002)

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Ο κύριος στόχος της θεραπείας αυτής είναι η βελτίωση της:

- ✓ φυσικής και
- ✓ ψυχολογικής

κατάστασης της γυναίκας ώστε να μπορεί να συνεχίσει την προσωπική και κοινωνική της ζωής με τις λιγότερες παρενέργειες.

(Doty, JAAPA 2005).

Σκοπός

Να μελετήσουμε τα νεότερα δεδομένα στις
θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης εστιάζοντας
πάντα τόσο στην:

- ✓ βελτίωση της ποιότητας ζωής των
μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών όσο και
- ✓ στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές
που προκύπτουν από τις θεραπείες.

Σκοπός

- Πρωταρχικός στόχος ήταν η αναζήτηση της βιβλιογραφίας για την διεθνή εμπειρία στην χρήση θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και
- Επόμενος στόχος η ανάλυση των δεδομένων από την χορήγηση δροσπιρενόνης και οιστραδιόλης ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης και σύγκριση των αποτελεσμάτων με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Μεθοδολογία

- Αναζήτηση βιβλιογραφίας σε: PubMed, Medline, Scopus, Cochrane Database.
- Keywords: hormone replacement therapy; menopause; HRT; estradiol; estrogens; drospirenone; postmenopause; climacteric symptoms; HRT consensus; quality of life; ultra-low-dose HRT; local estrogen therapy; adherence; compliance ; progestogen; oral contraceptive; cancer risk; breast cancer; beneficial effects; adverse effects
- Ταξινόμηση σε case reports, original articles, trials, reviews.

Μεθοδολογία

Ασθενείς

- 97 ασθενείς εξετάσθηκαν, 61 πληρούσαν τα κριτήρια (49-53 έτη, μέση ηλικία 52 έτη) – από Οκτώβριο 2007 μέχρι Σεπτέμβριο 2008.
- **Κριτήρια εισαγωγής:** γυναίκες σε μετα-εμμηνοπαυσιακή φάση της ζωής τους για τουλάχιστον ένα έτος με συμπτώματα οιστρογονικής ανεπάρκειας.
- **Κριτήρια αποκλεισμού:** υστερεκτομή, παθολογική εξέταση κολπικού και τραχηλικού επιχρίσματος, προηγηθείσα θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, παθολογική μαστογραφία, αντένδειξη για την χρήση ορμονικής θεραπείας.
- Όλες οι γυναίκες που μετείχαν στην μελέτη είχαν δώσει **γραφτή συγκατάθεση.**

Μεθοδολογία

Σχεδιασμός της μελέτης

- Κλινική εξέταση και απάντηση ερωτηματολογίων πριν την έναρξη θεραπείας, 3 μήνες και 6 μήνες μετά θεραπεία.
- Χορηγήθηκε ημερήσια αγωγή ενός συνδυασμού **2mg drospirenone** και **1mg 17β-estradiol**.
 - Βελτίωση συμπτωμάτων
 - Βελτίωση ποιότητας ζωής
 - Παρενέργειες

Μεθοδολογία

Ερωτηματολόγιο υγείας των γυναικών (WHQ)

- αποτελούταν από 37 ερωτήματα για την διερεύνηση 9 καταστάσεων.
 1. εμφάνιση σωματικών συμπτωμάτων,
 2. καταθλιπτική διάθεση,
 3. διαταραχές μνήμης/συγκέντρωσης,
 4. αγγειοκινητικά συμπτώματα,
 5. συμπτώματα άγχους/φόβου,
 6. διαταραχές σεξουαλικής συμπεριφοράς,
 7. προβλήματα ύπνου,
 8. συμπτωμάτων εμμηνόρροιας και
 9. προβλημάτων ελκυστικότητας από το άλλο φύλο
- Το ερωτηματολόγιο χρησιμοποιήθηκε κατόπιν αδείας από την **MAPI Research Trust**

Μεθοδολογία

Women' Health Questionnaire

WHQ items
1 I wake early and then sleep badly for the rest of the night
2 I get very frightened or panic feelings for apparently no reason at all
3 I feel miserable and sad
4 I feel anxious when I got out of the house on my own
5 I've lost interest in things
6 I get palpitations or a sensation of butterflies in my stomach or chest
7 I still enjoy the things I used to
8 I feel that life is not worth living
9 I feel tense or wound up
10 I have a good appetite
11 I am restless and can't keep still
12 I am more irritable than usual
13 I worry about growing old
14 I have headaches
15 I feel more tired than usual
16 I have dizzy spells
17 My breasts feel tender or uncomfortable
18 I suffer from backache or pain in my limbs
19 I have hot flushes

20 I am more clumsy than usual
21 I feel rather lively and excitable
22 I have abdominal cramps or discomfort
23 I feel sick or nauseous
24 I've lost interest in sexual activity
25 I have feelings of well-being
26 I have heavy periods
27 I suffer from night sweats
28 My stomach feels bloated
29 I have difficulty in getting off to sleep
30 I often notice pins and needles in my hands and feet
31 I am satisfied with my current sexual relationship
32 I feel physically attractive
33 I have difficulty in concentrating
34 As a result of vaginal dryness sex. intercourse has become uncomfortable
35 I need to pass urine/water more frequently than usual
36 My memory is poor
37 Is it very difficult for you to cope with any of the above symptoms

(MAPI Research Trust: <http://www.mapi-trust.org>)

Αποτελέσματα

Οι νεώτερες θεραπείες είναι:

- Συνδυασμός οιστρογόνων –προγεσταγόνων.
- Ανδρογόνα (σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις)
- Τιβολόνη
- Επιλεκτικοί τροποποιητές οιστρογονικών υποδοχέων (SHERMs)-Ραλοξιφένη
- Φυτοοιστρογόνα.

(Taylor & Manson, 2011; Pedersen *et al.*, 2006; Studd, 2010)

Αποτελέσματα

Τα οφέλη τους είναι:

- η διατήρηση του ενδομητρίου μετά από την οιστρογονική επίδραση,
- η αντιμिटωτική δράση στο ενδομήτριο,
- η βελτίωση της ψυχικής διάθεσης
- η βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος
- η αυξημένη ενδοκρινική δραστηριότητα
- η ικανότητα αντιστάσεως στην παθολογία
- και η θετική ουσιογενής επίδραση

**τα ανδρογόνα έχουν ρόλο κλειδί στη
ψυχοφυσιολογία των γυναικών με σημαντικές
παρεμβάσεις στις πνευματικές λειτουργίες,
συναισθήματα και επιθυμία για σεξουαλική
δραστηριότητα**

Αποτελέσματα

Οι **παρενέργειες** που οφείλονται στα οιστρογόνα είναι:

- ✓ η ναυτία,
- ✓ ο μετεωρισμός,
- ✓ η κατακράτηση υγρών και τα οίδηματα,
- ✓ η αύξηση του σωματικού βάρους,
- ✓ η τάση των μαστών,
- ✓ οι ημικρανίες και το αίσθημα εγκεφαλικής συμφόρησης,
- ✓ η χολόσταση και χολολιθίαση και
- ✓ οι κράμπες στα κάτω άκρα.

Αποτελέσματα

Οι παρενέργειες που οφείλονται στα προγεσταγόνα είναι:

- αίσθημα κόπωσης και δυσφορίας,
- ελάττωση της επιθυμίας για ερωτική συνεύρεση,
- ξηρότητα και ατροφία του κόλπου,
- τάση των μαστών
- υπομηνόρροια (αποδίδονται στα παράγωγα της προγεστερόνης),
- ακμή,
- σμηγματόρροια,
- μείωση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και
- αύξηση της όρεξης και του σωματικού βάρους

Αποτελέσματα

Δροσπιρενόνη/οιστραδιόλη

Η δροσπερινόνη είναι ένα νέο προγεσταγόνο παράγωγο της 17α-σπιρονολακτόνης με αντιανδρογονική και αντι-αλατοκορτικοειδή δράση, που έχει σαν αποτέλεσμα να μη προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους (Archer, 2007).

παράγωγα της προγεστερόνης	παράγωγα της νορ-τεστοστερόνης
Διυδρογεστερόνη Οξική μεδροξυ προγεστερόνη (MPA) Οξική χλωρομαδινόνη (CMA) Οξική κυπροτερόνη (CPA) Μεδρογεστόνη	Νορεθιστερόνη Norgestimate Λεβονοργεστρέλη Λυνεστρενόλη Γεστοδένη Δεσογεστρέλη Διενογέστη

Evaluation of the quality of life of postmenopausal women using an estradiol and drospirenone combined oral hormone replacement therapy

Aspasia Galaziou, Eleni Kalamara, Alexandros Dafopoulos,
Panagiotis Tsikouras, George Galazios, Vasilios Liberis and George
Kolios.

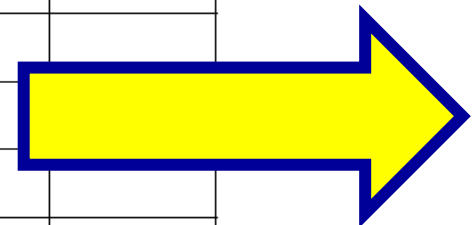
Αποτελέσματα

- Η ανταπόκριση των ασθενών στην μελέτη ήταν 100% πριν την θεραπεία και μετά 3 μήνες και 97% μετά από 6 μήνες.
- Η ανοχή και η επιτυχία της θεραπείας υποκατάστασης ήταν θετική σχεδόν στο σύνολο των ασθενών με
 - ✓ 61 γυναίκες να εμφανίζουν ανοχή και
 - ✓ 60 γυναίκες πλήρη φαρμακευτική ανταπόκριση.

Αποτελέσματα

Περιγραφή των συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης των γυναικών πριν από την πρώτη επίσκεψη και μετά από 3 (2η επίσκεψη) και 6 (τρίτη επίσκεψη) μήνες από την έναρξη της HRT

Συμπτώματα / ένταση	Επίσκεψη			p^*
	1 st	2 nd	3 rd	
Πονοκέφαλος [n (%)]	47 (77)	8 (13.1)	0	<0.001
Ήπια	15 (31.9)	7 (87.5)	-	
Μέση	25(53.2)	1(12.5)	-	
Σοβαρή	7(14.9)	0	-	
Ίλιγγος [n (%)]	35 (57.4)	1 (1.6)	0	--
Ήπια	16(45.7)	1 (100)	-	
Μέση	17(48.6)	0	-	
Σοβαρή	2 (5.7)	0	-	
Ναυτία [n (%)]	26 (42.6)	0	0	--
Ήπια	13 (52.0)	0	-	
Μέση	12 (48.0)	-	-	
Σοβαρή	0	-	-	



Αποτελέσματα

Συμπτώματα / ένταση	Επίσκεψη			p*
	1 st	2 nd	3 rd	
Έμετος [n (%)]	13 (21.3)	2 (3.3)	0	0.003
<i>Ήπια</i>	7 (53.8)	1 (50.0)	-	
<i>Μέση</i>	6 (46.2)	1 (50.0)	-	
<i>Σοβαρή</i>	0	0	-	
Αίσθημα τάσης μαστού [n (%)]	34 (55.7)	2 (3.3)	0	<0.001
<i>Ήπια</i>	10 (29.4)	1 (50.0)	-	
<i>Μέση</i>	19(55.9)	1 (50.0)	-	
<i>Σοβαρή</i>	5 (14.7)	0	-	
Οίδημα άκρων [n (%)]	26 (42.6)	1 (1.6)	0	<0.001
<i>Ήπια</i>	13 (50.0)	0	-	
<i>Μέση</i>	12 (46.2)	0	-	
<i>Σοβαρή</i>	1 (3.8)	1 (100)	-	
Κοιλιακή διάταση [n (%)]	17 (27.9)	0	0	---
<i>Ήπια</i>	12 (70.6)	-	-	
<i>Μέση</i>	4 (23.5)	-	-	
<i>Σοβαρή</i>	1 (5.9)	-	-	

Αποτελέσματα

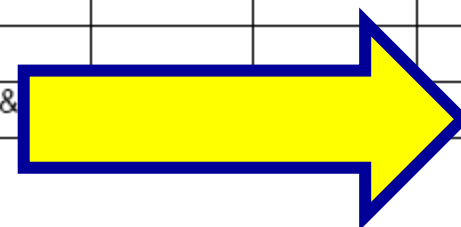
- Τα πιο κοινά συμπτώματα ήταν:
 - κεφαλαλγία (77%, n=47),
 - αίσθημα τάσης στο μαστό (55,7%, n=34) και
 - ίλιγγος σε ήπια ή σε μέτρια μορφή (57,4%, n=35) .

Όλα τα συμπτώματα μειώθηκαν στην 2^η και εξαφανίστηκαν τελείως στην 3^η επίσκεψη.

Αποτελέσματα

Παράγοντες WHQ πριν και μετά από 3 και 6 μηνών από την έναρξη της HRT

	1η επίσκεψη	3 μήνες	6 μήνες	p*	p ₁ **	p ₂ ***	p ₃ ****
Καταθλιπτική διάθεση							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	59				
Mean (SD)	0.62 (0.13)	0.3 (0.16)	0.24 (0.13)				
Median (Q1-Q3)	0.57 (0.57-0.71)	0.29 (0.14-0.43)	0.14 (0.14-0.43)	<0.001	<0.001	<0.001	0.06
Σωματικά συμπτώματα							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	59				
Mean (SD)	0.71(0.27)	0.05 (0.11)	0.01 (0.04)				
Median (Q1-Q3)	0.71 (0.57-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001	<0.001	<0.001	0.37
Μνήμη/Συγκέντρωση							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	58				
Mean (SD)	0.68 (0.35)	0.07 (0.15)	0.01 (0.04)				
Median (Q1-Q3)	0.67 (0.33-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001	<0.001	<0.001	0.18
Αγγειοκινητικά συμπτώματα							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	58				
Mean (SD)	0.75 (0.34)	0.06 (0.16)	0				
Median (Q1-Q3)	1 (0.5-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	&	&		



Αποτελέσματα

Συμπτώματα άγχους							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	59				
Mean (SD)	0.87 (0.22)	0.07 (0.19)	0				
Median (Q1-Q3)	1 (0.75-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	&	<0.001	&	&
Σεξουαλική συμπεριφορά							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	58				
Mean (SD)	0.59 (0.27)	0.26 (0.19)	0.2 (0.18)				
Median (Q1-Q3)	0.67 (0.33-0.67)	0.33 (0-0.33)	0.33 (0-0.33)	<0.001	<0.001	<0.001	0.26
Sleeping problems							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	59				
Mean (SD)	0.86 (0.21)	0.07 (0.15)	0.01 (0.06)				
Median (Q1-Q3)	1 (0.67-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001	<0.001	<0.001	0.33
Προβλήματα εμμήνου ρύσις							
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	57				
Mean (SD)	0.58 (0.23)	0.04 (0.09)	0.02 (0.08)				
Median (Q1-Q3)	0.5 (0.5-0.75)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001	<0.001	<0.001	1.00
Ελκυστικότητα			0.42				
Απάντηση στο WHQ (n)	61	61	58				
Mean (SD)	0.43 (0.42)	0.41 (0.39)	0.37 (0.40)				
Median (Q1-Q3)	0.5 (0-1)	0.5 (0-0.5)	0.5 (0-0.5)	0.58	-	-	-

Αποτελέσματα

- Κατά την **1^η επίσκεψη**
 - 96,8% των γυναικών ένιωθαν τρομοκρατημένες ή με ένα αίσθημα πανικού,
 - 95,1% ανέφερε προβλήματα ύπνου.
 - 93% των γυναικών ανέφεραν ένα αίσθημα δυστυχίας, θλίψης άγχους.
 - 59% των γυναικών είχε σεξουαλική ικανοποίηση
 - 55,8% των ασθενών είχε το αίσθημα ότι ήταν σεξουαλικά ελκυστικές.
- Στατιστικά σημαντική βελτίωση προοδευτικά από την **2^η επίσκεψη**
- Στην **3^η επίσκεψη** πλήρης βελτίωση πλην του αισθήματος της σεξουαλικής ελκυστικότητας

Συμπεράσματα

- Ο συνδυασμός οιστραδιόλης δροσπιρενόνης ως HRT συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση τόσο της ψυχικής όσο και της σωματικής συνιστώσας της ποιότητας ζωής των εμμηνοπαυσιακών γυναικών.
- Ειδικότερα η θεραπευτική χρήση σκευασμάτων που περιέχουν δροσπιρενόνη αποτελεί χρήσιμη θεραπευτική επιλογή για την αποτελεσματική διαχείριση της εμμηνόπαυσης και των επιπτώσεών της κύρια λόγω των αντιαλδοστερονικών ιδιοτήτων της.

Συμπεράσματα

- ΗRT χορηγείται όταν υπάρχει έκδηλη κλινική συμπτωματολογία αποδιδόμενη αποκλειστικά στην διαδικασία της εμμηνόπαυσης.
- Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων λόγω ενδεχόμενης καρκινογένεσης στο μαστό και πρόκλησης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ευχαριστώ.....