



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΥ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ



Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη χρήση της ορμονικής θεραπείας στην Εμμηνόπαυση

Αθήνα 2012

Με την ευγενική χορηγία της



Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Επ. Καθηγήτρια Γυναικολογικής
Ενδοκρινολογίας
Παν/μίου Αθηνών

Σοφία Καλανταρίδου

Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γεώργιος Κρεατσάς

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Διευθυντής Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής
Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η κλιμακτήριος και η εμμηνόπαυση αποτελούν για τον κλινικό γιατρό μια πρόκληση, όσον αφορά το χειρισμό και την παρακολούθηση των γυναικών. Τα προηγούμενα χρόνια η χορήγηση της ορμονικής θεραπείας έδινε στις γυναίκες τη λύση σε πολλά προβλήματά τους και στο γιατρό την ηθική ικανοποίηση ότι βοήθησε σημαντικά την ασθενή του. Η δημοσίευση των μεγάλων κλινικών μελετών σχετικά με την ορμονική θεραπεία στις αρχές της δεκαετίας του 2000, καθώς και ο τρόπος χειρισμού των μελετών αυτών από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης ανέτρεψε τα δεδομένα, δημιουργώντας σύγχυση και φόβο, τόσο στις γυναίκες, όσο και στους ίδιους τους γιατρούς. Αποτέλεσμα ήταν να περιορισθεί σημαντικά η χορήγηση της ορμονικής θεραπείας, στο πλαίσιο άσκησης της «αμυντικής ιατρικής», έτσι, ώστε οι γυναίκες να στερούνται τις πολλαπλές ωφέλειες από τη θεραπεία.

Η Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, σε μια προσπάθεια να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς που ασχολούνται με τα προβλήματα της γυναίκας στην εμμηνόπαυση, αποφάσισε να συνοψίσει τα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν στη χορήγηση της ορμονικής θεραπείας και να παραθέσει πρακτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση των συνηθέστερων κλινικών περιπτώσεων στις οποίες ενδείκνυται η χορήγηση ορμονικής θεραπείας. Στο πλαίσιο της «πρακτικότητας» δεν αναφέρονται παραπομπές μέσα στο κείμενο, αλλά παρατίθενται στο τέλος οι σημαντικότερες διεθνείς μελέτες, ανασκοπήσεις και οδηγίες, ξεχωριστά ανά αντικείμενο. Ελπίζουμε πως το εγχειρίδιο αυτό θα βοηθήσει στην επίλυση πρακτικών ερωτημάτων που προκύπτουν συχνά στο ιατρείο, κατά την ενασχόληση με την γυναίκα στην κλιμακτήριο ή στην εμμηνόπαυση.

Εκ μέρους της συγγραφικής ομάδας

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Επ. Καθηγήτρια Γυναικολογικής ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Γ. Γραμματέας της Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης

Χαιρετισμός της προέδρου της EMAS

HRT has been around for about 70 years but prescribing is now a very complex issue with the results of the Women's Health Initiative and Million Women studies. As president of EMAS (European Menopause and Andropause Society) I welcome the initiative of the Hellenic Society of Climacterium and Menopause to issue guidelines on HRT. EMAS was founded in 1998 and is an international society advancing midlife health and beyond in women and men and promotes the translation of science into clinical practice. Recognizing the issues arising from increasing longevity and the obesity epidemic its focus includes osteoporosis, cardiovascular disease, cancer, depression and dementia as well as gynaecology and male sexual health. While estrogen- based therapy remains a significant therapeutic area, EMAS considers other relevant fields such as diet and life style, non hormone based therapy, alternative and complementary therapies and surgery. Through its congresses, schools and web site it provides continuing up to date education to medical and allied health professionals stimulating young clinicians and researchers.

Maturitas is the official journal of EMAS. It is an international multidisciplinary peer reviewed scientific journal of midlife health and beyond, publishing original research, reviews, consensus statements and guidelines. The scope encompasses all aspects of postreproductive health in both genders ranging from basic science to health and social care.

The last EMAS congress was held in Athens and I really enjoyed meeting my Greek colleagues, some of whom have published in Maturitas.

I am sure these guidelines will be much appreciated by busy clinicians and prove to be an invaluable guide to be kept close at hand in the consulting room.

Prof Margaret Rees

EMAS President

Editor in Chief Maturitas

Reader Emeritus in Reproductive Medicine, University of Oxford Visiting Professor, Faculty of Medicine, University of Glasgow and Adjunct Associate Professor in the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences at the University of Medicine and Dentistry of New Jersey Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford, OX3 9DU UK



1. Εισαγωγή	07
2. Κλινικές φάσεις της εμμηνόπαυσης	08
3. Επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης	09
3.1. Συμπτώματα	09
3.2. Οστεοπόρωση	09
3.3. Καρδιαγγειακή νόσος - μεταβολισμός	10
4. Πρώιμη εμμηνόπαυση - Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια	11
5. Ορισμός ορμονικής θεραπείας - στόχοι	12
6. Ενδείξεις ορμονικής θεραπείας	12
7. Θεραπευτικά σχήματα	13
7.1. Φαρμακευτικές ουσίες	13
7.2. Δοσολογία	13
7.3. Οδοί χορήγησης	14
7.4. Τρόπος χορήγησης	14
8. Δράσεις της θεραπείας	16
8.1. Κλιμακτηριακά συμπτώματα - ουρογεννητική ατροφία	16
8.2. Οστεοπόρωση	16
8.3. Καρδιαγγειακό σύστημα	17
9. Ανεπιθύμητες ενέργειες	19
9.1. Μαστός	19
9.2. Καρδιαγγειακά συμβάματα	20
9.3. Ενδομήτριο	21
10. Πρακτικοί θεραπευτικοί χειρισμοί	22
10.1. Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια	22
10.1.1. Αξιολόγηση	22
10.1.2. Επιλογή θεραπευτικού σχήματος	23
10.1.3. Παρακολούθηση ασθενούς	23
10.2. Πρώιμη περιεμμηνοπαυσιακή φάση	24
10.3. Όψιμη περιεμμηνοπαυσιακή φάση - εμμηνόπαυση	25
10.3.1. Αξιολόγηση	25
10.3.2. Επιλογή θεραπευτικού σχήματος	27
10.3.3. Παρακολούθηση ασθενούς	28
Επιλεγμένη βιβλιογραφία	38

Κατευθυντήριες Οδηγίες
για τη χρήση της ορμονικής θεραπείας
στην Εμμηνόπαυση

1. Εισαγωγή

Εμμνόπαυση είναι η οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως, η οποία οφείλεται στην εξάντληση των ωοθυλακίων της ωοθήκης. Η ηλικία εμμνόπαυσης, αντίθετα με το προσδόκιμο επιβίωσης, είναι σταθερή και τοποθετείται στην Ελλάδα στα 51 χρόνια της ηλικίας. Οι Έλληνες είναι παραδοσιακά από τους μακροβιότερους λαούς στον κόσμο. Το προσδόκιμο επιβίωσης των Ελληνίδων σήμερα είναι τα 82 έτη της ηλικίας (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu>). Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η Ελληνίδα γυναίκα αναμένεται να διάγει πάνω από το ένα τρίτο του βίου της ως εμμνοπαυσιακή. Για το λόγο αυτό η γνώση των επιπτώσεων της εμμνόπαυσης στην υγεία και των τρόπων αντιμετώπισης αυτών είναι απόλυτα αναγκαία.

2. Κλινικές φάσεις εμμηνόπαυσης

Η μετάβαση από τους τακτικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους στην εμμηνόπαυση τις περισσότερες φορές είναι σταδιακή. Η πρώτη μεταβολή, η οποία συνήθως δεν αναφέρεται ή δεν γίνεται αντιληπτή από τις γυναίκες είναι η βράχυνση της διάρκειας του κύκλου κατά 2-5 μέρες (π.χ. από 28 ημέρες σε 25). Η μεταβολή αυτή οφείλεται στη μείωση των επιπέδων της ινχιμπίνης-B από τα γηράσκοντα ωοθυλάκια, με αποτέλεσμα τα επίπεδα των γοναδοτροφινών να αυξάνονται πρωιμότερα στην παραγωγική φάση και ακολούθως η ωοθυλακιορρηξία να πραγματοποιείται νωρίτερα. Εργαστηριακά συνήθως διαπιστώνουμε φυσιολογικές ή οριακές (προς τα άνω) τιμές FSH και φυσιολογικές τιμές οιστραδιόλης στο αίμα.

Σε δεύτερο χρόνο αρχίζουν να μειώνονται οι ωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι. Αυτό γίνεται αμέσως αντιληπτό από τις γυναίκες, διότι εκδηλώνεται με άστατους κύκλους. Στην αρχή αυτής της φάσης η έκκριση των οιστρογόνων, όχι μόνο δεν μειώνεται, αλλά αντίθετα μπορεί να αυξηθεί, λόγω της έλλειψης της ανασταλτικής δράσης της προγεστερόνης στην υποφυσιική έκκριση των γοναδοτροφινών. Οι γυναίκα σε αυτή τη φάση συνήθως δεν παρουσιάζει εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (π.χ. εξάψεις, εφιδρώσεις), αλλά μπορεί να παρουσιάσει μνηορραγίες, μητρορραγίες, υπερπλασία ενδομητρίου ή αύξηση του μεγέθους προϋπαρχόντων ινομυωμάτων. Εργαστηριακά συνήθως διαπιστώνουμε υψηλές τιμές FSH και φυσιολογικές ή υψηλές τιμές οιστραδιόλης στο αίμα.

Αργότερα κατά την πορεία της εμμηνοπαυσιακής μετάβασης αρχίζει η έκπτωση της παραγωγής των οιστρογόνων από την ωοθήκη. Οι κύκλοι γίνονται αραιότεροι και ξεκινάει η εμφάνιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Εργαστηριακά συνήθως διαπιστώνουμε υψηλές τιμές FSH και χαμηλές τιμές οιστραδιόλης στο αίμα.

3. Επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης

3.1. Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης προέρχονται κατά κύριο λόγο από την μείωση της έκκρισης των οιστρογόνων από την ωοθήκη. Χωρίζονται σε 4 κατηγορίες: ψυχολογικά, ψυχοσωματικά, αγγειοκινητικά και σεξουαλικά / συμπτώματα ουρογεννητικής ατροφίας (πίνακας 1).

Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα μέσου-σοβαρού βαθμού (δηλ. επιπέδου επιθυμητής θεραπευτικής παρέμβασης) αναφέρει κατά μέσο όρο το 30% των πρόσφατα εμμηνοπαυσιακών Ελληνίδων γυναικών, βάσει πρόσφατης μελέτης που διεξήχθη στο Τμήμα Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Η διάρκεια των συμπτωμάτων αυτών συνήθως είναι 4-5 χρόνια, με φθίνουσα πορεία προϊόντος του χρόνου, με εξαίρεση τα συμπτώματα της ουρογεννητικής ατροφίας, τα οποία παραμένουν. Υπάρχουν όμως κάποιες γυναίκες, οι οποίες θα συνεχίσουν να έχουν εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα για το υπόλοιπο της ζωής τους. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι το υπερβάλλον σωματικό βάρος και το κάπνισμα, ενώ βοηθητικά θεωρείται ότι δρα η σωματική άσκηση.

3.2. Οστεοπόρωση

Η πτώση των ωοθηκικών οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση σηματοδοτεί μια περίοδο αυξημένης οστικής αποδόμησης, κυρίως στην σπονδυλική στήλη, η οποία αποτελείται ως επί το πλείστον από σπογγώδες οστό, που είναι πιο ευαίσθητο στις ορμονικές μεταβολές. Μετά τα πρώτα εμμηνοπαυσιακά χρόνια η οστική αποδόμηση συνεχίζεται, αλλά με μικρότερο ρυθμό. Η συνύπαρξη άλλων προδιαθεσικών παραγόντων για οστεοπόρωση, (λήψη γλυκοκορτικοειδών, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος, χαμηλό σωματικό βάρος, κάπνισμα, έλλειψη σωματικής άσκησης, διατροφή πτωχή σε ασβέστιο, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D) ή η παρουσία παθολογικών καταστάσεων που οδηγούν σε οστεοπόρωση (π.χ. πρόωγη εμμηνόπαυση, αμηνόρροια κατά την αναπαραγωγική ηλικία, υπερθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, σύνδρομο δυσαπορρόφησης) αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος.



3.3. Καρδιαγγειακή νόσος - μεταβολισμός

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Ενώ όσον αφορά τους άνδρες, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι συνείδηση τόσο των γιατρών, όσο και του πληθυσμού, δεν ισχύει το ίδιο και για τις γυναίκες. Δυστυχώς, ακόμη και σήμερα, επικρατεί η άποψη ότι οι γυναίκες προστατεύονται από τα οιστρογόνα, όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο, κάτι που είναι αληθές, όσο η γυναίκα έχει περίοδο. Τα οιστρογόνα ασκούν προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο των αγγείων, προάγουν την αγγειοδιαστολή, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και εξασφαλίζουν ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ. Η πτώση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων μετά την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης οδηγεί σε μια σειρά αλλαγών στο καρδιομεταβολικό προφίλ με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται αύξηση της ολικής και LDL-χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL-χοληστερόλης, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αύξησης του σωματικού βάρους και κεντροποίηση της κατανομής του λίπους. Ήδη 4-5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση η συχνότητα υποκλινικής αθηρωματικής νόσου είναι ίδια μεταξύ ανδρών και γυναικών. Λόγω της χαμηλής εγγρήγορης του πληθυσμού, της ατυπίας των συμπτωμάτων στις γυναίκες και της ευρείας εφαρμογής προληπτικών μέτρων στους άνδρες, οι θάνατοι από καρδιαγγειακά επεισόδια ενώ έχουν μειωθεί στον ανδρικό πληθυσμό, δυστυχώς συνεχίζουν να προκύπτουν στις γυναίκες με αμείωτο ρυθμό.

4. Πρώιμη εμμηνόπαυση - Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια

Σε κάποιες γυναίκες η εμμηνόπαυση εγκαθίσταται σε πολύ μικρότερη από την αναμενόμενη ηλικία. Όταν αυτό συμβαίνει πριν τα 45 έτη της ηλικίας χαρακτηρίζεται ως πρώιμη εμμηνόπαυση, ενώ όταν η εμμηνόπαυση επέρχεται πριν τα 40 έτη της ηλικίας χαρακτηρίζεται ως πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (ΠΩΑ). Η συχνότητα της ΠΩΑ υπολογίζεται στο 1% του γυναικείου πληθυσμού ≤ 40 ετών. Η ΠΩΑ μπορεί να οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των ωοθηκών, σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών λόγω νεοπλασίας ή σε άλλα σπανιότερα αίτια. Τις περισσότερες φορές όμως δεν διαγιγνώσκεται η αιτία της πρώιμης έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας. Η ΠΩΑ διαφέρει από την φυσιολογική εμμηνόπαυση στο ότι μέχρι και στο 50% των περιπτώσεων μπορεί να εμφανιστεί αυτόματα περίοδος στη φυσική πορεία της νόσου, ενώ σε ποσοστό περίπου 5% μπορεί να υπάρξει αυτόματη κύηση.

Η εργαστηριακή εικόνα της ΠΩΑ είναι ίδια με αυτή της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης. Συμπληρωματικά, στην ασθενή με ΠΩΑ πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος θυρεοειδικής και επινεφριδικής λειτουργίας, όπως και έλεγχος μεταβολισμού σακχάρου προς αποκλεισμό δυσλειτουργίας και άλλων ενδοκρινών αδένων. Επιπλέον, ειδικά σε νεώτερες ασθενείς πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος καρυοτύπου, δεδομένου ότι συχνά μπορεί να αναδειχθεί σύνδρομο Turner. Τέλος, όταν μια ενδεχόμενη αυτόματη κύηση είναι επιθυμητή, και κυρίως στις περιπτώσεις με κληρονομικό ιστορικό πρώιμης εμμηνόπαυσης πρέπει να γίνει έλεγχος για προ-μετάλλαξη FMR1 & FMR2 («εύθραυστο χρωμόσωμα X»), δεδομένου ότι στην επόμενη γενιά η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε πνευματική καθυστέρηση των άρρενων τέκνων.

Η ΠΩΑ συνδυάζεται με μεγάλη αύξηση της συχνότητας της οστεοπόρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για το λόγο αυτό πρέπει να αντιμετωπίζεται ως νόσος και όχι ως ένα φυσιολογικό γεγονός που επήλθε νωρίτερα. Κάθε ασθενής που διαγιγνώσκεται με ΠΩΑ πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μέχρι την ηλικία της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης. Την αναγκαιότητα της θεραπείας πρέπει να την καταστήσουμε σαφή στην ασθενή, η οποία τις περισσότερες φορές είναι αρνητική στην έναρξη αγωγής, ειδικά όταν έχει συμπληρώσει την οικογένειά της.



5. Ορισμός ορμονικής θεραπείας - στόχοι

Σχεδόν όλες οι επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης οφείλονται στην έλλειψη των οιστρογόνων. Ο στόχος μας λοιπόν είναι να αποκαταστήσουμε ένα επίπεδο οιστρογόνων στον οργανισμό που θα θεραπεύσει ή θα προλάβει τις επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης. Σε αντίθεση με την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης άλλων ενδοκρινών αδένων, όπως π.χ. του θυρεοειδούς, χορηγούμε όχι τη δόση της φυσιολογικής ενδογενούς παραγωγής οιστρογόνων από τις προεμμηνοπαισιακές ωοθήκες, αλλά την μικρότερη δυνατή δόση που θα θεραπεύσει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Στην κλινική πράξη η δόση αυτή είναι 2-8 φορές μικρότερη από συνήθη δόση υποκατάστασης, η οποία χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη WHI. Σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή αρκεί η χορήγηση οιστρογόνων ή τιβολόνης. Σε γυναίκες που έχουν μήτρα θα πρέπει μαζί με τα οιστρογόνα να συγχρηνηθεί και προγεσταγόνο προς πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου. Εξαίρεση αποτελεί η τιβολόνη, η οποία λόγω της διπλής οιστρογονικής και προγεσταγονικής δράσης της χορηγείται ως μονοθεραπεία και στις γυναίκες χωρίς υστερεκτομή (δηλ. με μήτρα).

Στην περίπτωση της πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας ο στόχος είναι η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης για την ηλικία της ασθενούς, ανεξαρτήτως της ύπαρξης συμπτωματολογίας. Συνεπώς οι δόσεις των ορμονών είναι υψηλότερες και αντιστρόφως ανάλογες με την ηλικία.

6. Ενδείξεις Ορμονικής Θεραπείας

Όσον αφορά τις γυναίκες με φυσιολογική ή χειρουργική εμμηνόπαυση μετά το 45 έτος της ηλικίας, η ορμονική θεραπεία έχει ένδειξη να χορηγηθεί στις γυναίκες με μετρίου - σοβαρού βαθμού κλιμακτηριακά συμπτώματα ή συμπτώματα ουρογεννητικής ατροφίας. Επίσης η ορμονική θεραπεία συστήνεται σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, ειδικά εάν συνυπάρχουν κλιμακτηριακά συμπτώματα. Παρά το ότι η ορμονική θεραπεία, εάν χορηγηθεί σε υγιείς γυναίκες αμέσως μετά την εμμηνόπαυση πιθανά ασκεί καρδιοπροστασία, δεν ενδείκνυται η χορήγησή της μόνο για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, εάν δεν συνυπάρχουν εμμηνόπαισιακά συμπτώματα ή αυξημένος κίνδυνος κατάγματος. Έτσι, εάν μια γυναίκα είναι ασυμπτωματική και χαμηλού κινδύνου για οστεοπόρωση, αλλά υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, θα πρέπει να αναζητηθούν άλλες μορφές πρόληψης πέραν της ορμονικής θεραπείας.

7. Θεραπευτικά σχήματα

7.1. Φαρμακευτικές ουσίες

Όσον αφορά το οιστρογονικό σκέλος της θεραπείας, η πλέον διαδεδομένη φαρμακευτική ουσία είναι η 17β-οιστραδιόλη (17β-E2), το βασικό στεροειδές που παράγει η προεμμηνοπαυσιακή ωοθήκη. Τα περισσότερα σκευάσματα ορμονικής θεραπείας περιέχουν 17β-E2. Εναλλακτική επιλογή είναι τα συνειζευγμένα οιστρογόνα (Conjugated Equine Estrogens, CEE), τα οποία προέρχονται από ούρα εγκύων αλόγων.

Αντίθετα προς τα οιστρογόνα, υπάρχει μια πληθώρα εναλλακτικών επιλογών, όσον αφορά τα προγεσταγόνα. Προγεσταγόνα που διατίθενται στην ελληνική αγορά είναι η φυσική προγεστερόνη, η δυδρογεστερόνη, η οξεική νοραιθιστερόνη, η οξεική μεδροξυπρογεστερόνη, η λεβονοργεστρέλη, η διενογέστη και η δροσπιρενόνη. Το κάθε ένα από αυτά τα προγεσταγόνα έχει διαφορετικές ιδιότητες, ανάλογα με τη συγγένεια και τη δράση τους στους υποδοχείς προγεστερόνης, ανδρογόνων και αλατοκορτικοειδών (Πίνακας 2α).

Η τιβολόνη αποτελεί γοναδομιμητικό στεροειδές, το οποίο ανάλογα με τον ιστό στόχο ασκεί οιστρογονική, προγεσταγονική ή ελαφρά ανδρογονική δράση. Οι 3α και 3β μεταβολίτες της ασκούν οιστρογονική δράση, ενώ το Δ4 ισομερές ασκεί προγεσταγονική και ανδρογονική δράση. Συνεπώς η τιβολόνη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, τόσο σε γυναίκες με φυσική εμμηνόπαυση, όσο και σε γυναίκες μετά από υστερεκτομή.

7.2. Δοσολογία

Σε γυναίκες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια ή πρώιμη εμμηνόπαυση (< 45 ετών) χορηγείται η τυποποιημένη δόση 17β-E2 των 2mg από του στόματος ή των 50-75γ διαδερμικά. Η δόση αυτή πολλές φορές, ειδικά σε νέες γυναίκες, μπορεί να μην επαρκεί και να χρειάζεται αύξηση στα 3-4mg από του στόματος ή στα 100γ διαδερμικά.

Σε γυναίκες με φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης η δόση έναρξης της ορμονικής θεραπείας είναι το 1mg 17β-E2 ημερησίως από του στόματος, ή τα 25γ 17β-E2 διαδερμικά (χαμηλή δόση - low dose). Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση της συμπτωματολογίας σε 1-2 μήνες, τότε συνίσταται η αύξηση της δόσης σε 2mg από του στόματος ή 50γ διαδερμικά 17β-E2 (τυποποιημένη δόση). Εάν υπάρχει ανταπόκριση της συμπτωματολογίας στην χαμηλή δόση, μετά από άλλοτε άλλο διάστημα

(συνήθως μετά από 2-3 χρόνια) συνιστάται η απόπειρα μείωσης της δόσης. Εάν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν, συνταγογραφείται ξανά η προηγούμενη δοσολογία. Εάν η γυναίκα είναι ασυμπτωματική, η θεραπεία αυτή συνεχίζεται για άλλο ένα χρόνο, με νέα απόπειρα μείωσης, μέχρι είτε να διακοπεί η ΟΘ είτε να χρησιμοποιείται η ελάχιστη θεραπευτική δόση (*Πίνακας 3*).

Όσον αφορά το προγεσταγόνο που θα συγχορηγηθεί με την 17β-E2, η δόση του θα προσαρμοστεί ανάλογα με τη δόση του οιστρογόνου. Για την τυποποιημένη δόση 17β-E2 συνιστάται συγχορήγηση από του στόματος 200-400mg φυσικής προγεστερόνης ή 10-20mg δυδρογεστερόνης ή 1-5mg νοραιθιστερόνης (250γ προκειμένου για διαδερμική χορήγηση) ή 5-10mg μεδροξυπρογεστερόνης. Η δόση του προγεσταγόνου τιτλοποιείται ανάλογα με τη δόση του οιστρογόνου (*Πίνακας 2β*).

Η τιβολόνη χορηγείται σε περιπτώσεις εγκατεστημένης εμμνόπαυσης σε δόση 2.5mg (1 δισκίο από του στόματος ημερησίως). Η τιβολόνη χορηγείται ως μονοθεραπεία τόσο σε γυναίκες μετά από υστερεκτομία, όσο και σε γυναίκες με ακέραια μήτρα, δεν χρειάζεται, δηλαδή, την προσθήκη προγεσταγόνου (*Πίνακας 3*).

7.3. Οδοί χορήγησης

Η ορμονική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος σε μορφή δισκίων ή διαδερμικά, είτε σε μορφή επιθεμάτων (2 επιθέματα / εβδομάδα), είτε σε μορφή δερματικής γέλης (1-3 ψεκασμοί ημερησίως) (*Πίνακας 4*).

Εάν υπάρχουν μόνο συμπτώματα ουρογεννητικής ατροφίας, η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί τοπικά, με την μορφή κολπικής κρέμας ή υποθέτων. Στη χώρα μας διατίθεται σκεύασμα κολπικών υποθέτων που περιέχουν 17β-E2 25γ. Συνιστάται θεραπεία εφόδου με 1 υπόθετο καθημερινά για 15 ημέρες και στη συνέχεια συντήρηση με 1-2 υπόθετα την εβδομάδα.

7.4. Τρόπος χορήγησης

Εάν πρόκειται για μονοθεραπεία με οιστρογόνα ή την τιβολόνη, τότε η αγωγή χορηγείται συνεχώς, χωρίς διακοπή. Εάν πρόκειται για συνδυασμό οιστρογόνων / προγεσταγόνων, υπάρχουν δύο τρόποι χορήγησης (*Πίνακας 4*):

A) Συνεχής συνδυασμένη θεραπεία: το οιστρογόνο και το προγεσταγόνο χορηγούνται συνεχώς, χωρίς διακοπή. Αυτή η μορφή θεραπείας έχει στόχο την αμνηόρροια.

Τους πρώτους μήνες της θεραπείας, όμως, μπορεί να εμφανιστεί απρόβλεπτη κοιλιακή αιμόρροια, η οποία τείνει να υποχωρεί με τη συνέχεια της θεραπείας.

Β) Κυκλική θεραπεία: το οιστρογόνο χορηγείται συνεχώς, χωρίς διακοπή, ενώ το προγεσταγόνο χορηγείται για 10-14 μέρες σε κύκλο 28-30 ημερών. Η περίοδος συνήθως έρχεται μετά τη διακοπή του προγεσταγόνου. Εναλλακτικά το οιστρογόνο χορηγείται για 21 ημέρες και το προγεσταγόνο κατά την 12^η-21^η ημέρα. Ακολουθεί διακοπή της θεραπείας για 1 εβδομάδα, διάστημα κατά το οποίο έρχεται η περίοδος.



8. Δράσεις της Θεραπείας

8.1. Κλιμακτηριακά συμπτώματα - ουρογεννητική ατροφία

Η ορμονική θεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής για την ύφεση των κλιμακτηριακών και ειδικά των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Συνήθως μέσα σε διάστημα 1-2 μηνών παρατηρείται ύφεση της έντασης και του αριθμού των εξάψεων κατά 70-90%. Τα ψυχολογικά και σεξουαλικά συμπτώματα παρουσιάζουν σαφή βελτίωση με την ορμονική θεραπεία, εδώ όμως υπεισέρχονται κι άλλοι παράγοντες, όπως το ψυχιατρικό ιστορικό της γυναίκας και το συνυπάρχον ψυχοκοινωνικό φορτίο. Όσον αφορά τη σεξουαλική διάθεση, η τιβολόνη φαίνεται να υπερέχει έναντι της θεραπείας με οιστρογόνα, πιθανά λόγω της ανδρογονικής της δράσης. Τα συμπτώματα ουρογεννητικής ατροφίας, όπως οι υποτροπιάζουσες κυστίτιδες ή κολπίτιδες, το αίσθημα ξηρότητας και καύσου ή ο πόνος κατά την σεξουαλική επαφή παρουσιάζουν επίσης πολύ καλή ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία, είτε αυτή είναι συστηματική, είτε είναι τοπική. Ο τελικός παρονομαστής είναι η βελτίωση της ποιότητας της ζωής της γυναίκας σε όλους τους τομείς, ήτοι επαγγελματικό, ψυχολογικό, σεξουαλικό και σωματικό.

8.2. Οστεοπόρωση

Η ορμονική θεραπεία τυποποιημένης δόσης μειώνει το κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος και κατάγματος ισχίου κατά 35% περίπου. Το αποτέλεσμα αυτό έχει καταδειχθεί στην μελέτη WHI, η οποία αφορούσε 16.608 υγείες μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες χωρίς υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Αντίθετα, όλες οι μελέτες που αφορούν τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων οστεοπόρωσης έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς υψηλού καταγματικού κινδύνου, με συνέπεια τα αποτελέσματά τους να μην μπορούν να γενικευθούν σε όλες τις μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες.

Δεδομένα για την αντικαταγματική δράση της ορμονικής θεραπείας χαμηλής δόσης και πολύ χαμηλής δόσης δυστυχώς δεν υπάρχουν. Αντιθέτως όμως υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες στις οποίες καταδεικνύεται ότι και οι δύο χαμηλές δόσεις ορμονικής θεραπείας προλαμβάνουν την μείωση της οστικής πυκνότητας και μειώνουν τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών οστικής εναλλαγής. Είναι χαρακτηριστικό ότι η δόση που απαιτείται για την πρόληψη της μείωσης της οστικής πυκνότητας και της οστικής εναλλαγής είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας. Μετά τη διακοπή της ορμονικής θεραπείας συνήθως παρατηρείται

αυξημένος ρυθμός οστικής απώλειας, συνεπώς εάν ο καταγματικός κίνδυνος σε μια ασθενή εκτιμηθεί υψηλός, θα πρέπει να συνταγογραφηθεί άλλης κατηγορίας αντιοστεοπορωτική αγωγή.

Η χορήγηση της τιβολόνης σε τυποποιημένη δόση (2.5mg) συνδέεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής. Επιπλέον, η μακροχρόνια χορήγηση της τιβολόνης χαμηλής δόσης (1.25mg) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού καταγματικού κινδύνου σχετίζεται με μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 45% και του μη σπονδυλικού κατάγματος κατά 26%.

8.3. Καρδιαγγειακό σύστημα

Τα οιστρογόνα έχουν πολλαπλές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες διαφοροποιούνται με την ηλικία της γυναίκας και την κατάσταση του αγγείου. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα τα οιστρογόνα προάγουν την αγγειοδιαστολή, μειώνουν την χρόνια φλεγμονή στο αγγειακό τοίχωμα, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και εξασφαλίζουν ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ. Σε αγγεία όμως, στα οποία υπάρχουν ήδη ώριμες ασταθείς αθηρωματικές πλάκες (με πλούσιο λιπώδη πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα), η χορήγηση οιστρογόνων είναι πιθανό να αποσταθεροποιήσει περαιτέρω την πλάκα, με αποτέλεσμα τη ρήξη της και την εγκατάσταση οξέος κλινικού αγγειακού επεισοδίου.

Η θεωρία αυτή της διαφορετικής δράσης των οιστρογόνων ανάλογα με την κατάσταση του αγγείου θεωρείται η επικρατέστερη εξήγηση της ασυμφωνίας μεταξύ των επιδημιολογικών και των κλινικών μελετών, όσον αφορά τη δράση της ορμονικής θεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα: Σε όλες τις επιδημιολογικές σχεδόν μελέτες καταδεικνύεται μείωση της συχνότητας καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία, σε αντίθεση με τις κλινικές μελέτες, στις οποίες διαπιστώνεται αύξηση των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων. Σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης οι γυναίκες ήταν υγιείς, πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές που ελάμβαναν την αγωγή για την ύφεση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων. Αντίθετα οι κλινικές μελέτες όπως η WHI διεξήχθησαν σε μεγάλες ασυμπτωματικές γυναίκες με μέσο χρόνο ηλικίας > 60 ετών και μέση ηλικία εμμηνόπαυσης > 10 χρόνια, πληθυσμός δηλαδή υψηλού κινδύνου για παρουσία υποκλινικών ασταθών αθηρωματικών πλακών.



Με βάση αυτά τα δεδομένα στη σημερινή κλινική πράξη ενδείκνυται η έναρξη της ορμονικής θεραπείας εντός της πρώτης δεκαετίας από την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης. Όσο πιο νωρίς ξεκινήσει η ορμονική θεραπεία, τόσο ισχυρότερη θεωρείται η καρδιοπροστατευτική της δράση. Πάντως, εάν δεν υπάρχουν κλιμακτηριακά συμπτώματα, ουρογεννητική ατροφία ή αυξημένος κίνδυνος οστεοπόρωσης, η έναρξη ορμονικής θεραπείας με την αποκλειστική ένδειξη της καρδιοπροστασίας δεν συνιστάται.

9. Ανεπιθύμητες ενέργειες

9.1. Μαστός

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες. Η επίπτωσή του αυξάνεται με την ηλικία της γυναίκας, το υψηλό σωματικό βάρος, την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, την ύπαρξη κληρονομικού αναμνηστικού σε συγγενείς πρώτου βαθμού, την ατοκία ή την ύπαρξη πρώτης κύησης σε μεγάλη ηλικία και την κατανάλωση αλκοόλ. Δύο πολύ σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι 1) το ιστορικό καλοήθους πάθησης στο μαστό που χρειάστηκε κυτταρολογική εξέταση ή βιοψία (π.χ. ινοαδένωμα) και 2) η αυξημένη μαστογραφική πυκνότητα.

Η ορμονική θεραπεία σε τυποποιημένες δόσεις αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μετά τα 5 περίπου χρόνια χορήγησης, βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης WHI. Σε απόλυτους αριθμούς ο κίνδυνος αυτός είναι εξαιρετικά μικρός (< 1 επιπλέον γυναίκα στις 1000 που θα πάρουν ορμονική θεραπεία για ένα χρόνο). Οποσδήποτε ο κίνδυνος αυτός είναι κατά πολύ μικρότερος από συνήθεις παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η κατανάλωση αλκοόλ. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σήμερα χρησιμοποιούμε αρκετά μικρότερες δόσεις συγκριτικά με αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη WHI. Αν και δεν υπάρχουν κλινικές τυχαίοποιημένες μελέτες για τις χαμηλές δόσεις ορμονικής θεραπείας, πιθανολογείται ότι η δράση τους στο μαστό είναι ηπιότερη, βάσει των έμμεσων στοιχείων από την μαστογραφική πυκνότητα.

Η συνδυασμένη ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνα αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σχέση με την μονοθεραπεία με οιστρογόνα. Στο σκέλος της WHI όπου χρησιμοποιήθηκε μονοθεραπεία με οιστρογόνα τυποποιημένης δόσης δεν παρατηρήθηκε αύξηση του καρκίνου του μαστού μετά από 7 περίπου χρόνια θεραπείας. Βάσει των τελευταίων ενδείξεων από την μελέτη EPIC, τα κυκλικά σχήματα ορμονικής θεραπείας συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού έναντι των συνεχών σχημάτων, ίσως λόγω της μικρότερης συνολικής έκθεσης του μαστού στο προγεσταγόνο. Όσον αφορά τον τύπο του προγεσταγόνου, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να συγκρίνουν τα διάφορα προγεσταγόνα μεταξύ τους. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες όμως υποδεικνύουν ότι η φυσική προγεστερόνη έχει την ηπιότερη δράση στο μαστό, σε σχέση με τα συνθετικά προγεσταγόνα, με δεύτερη σε ηπιότητα την δυδρογεστερόνη.

Η δράση της τιβολόνης στο μαστό φαίνεται ηπιότερη συγκριτικά με την συνδυασμένη ορμονική θεραπεία. Βάσει πειραματικών δεδομένων η τιβολόνη μειώνει την τοπική παραγωγή ενεργών οιστρογόνων στο μαστό. Κλινικά η χρήση της τιβολόνης συνδέεται με μικρότερα ποσοστά μαστοδυνίας. Στη κλινική τυχαιοποιημένη μελέτη LIFT, στην οποία χρησιμοποιήθηκε τιβολόνη χαμηλής δόσης (1.25mg από του στόματος ημερησίως) μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης διαπιστώθηκε μείωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που λάμβαναν τιβολόνη. Δεδομένου όμως ότι ο συνολικός αριθμός των γυναικών που παρουσίασαν καρκίνο του μαστού ήταν μικρός, το ασφαλές συμπέρασμα από την μελέτη αυτή είναι ότι η τιβολόνη χαμηλής δόσης δεν συνδυάστηκε με αύξηση του καρκίνου του μαστού στα 3 χρόνια παρακολούθησης. Όσον αφορά την τυποποιημένη δόση της τιβολόνης (2.5mg), τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αντικρουόμενα. Στην μελέτη MWS (Million Women Study) διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που έκαναν χρήση της τιβολόνης, μικρότερου όμως βαθμού συγκριτικά με τις χρήστριες ορμονικής θεραπείας. Αντίθετα σε μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου καρκίνου μαστού στις γυναίκες που έπαιρναν τιβολόνη.

9.2. Καρδιαγγειακά συμβάματα (Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)

Η ορμονική θεραπεία από του στόματος αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) σε όλες τις ηλικίες, σε αντίθεση με τον κίνδυνο ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου, ο οποίος αυξάνεται σε γυναίκες με > 10 χρόνια στην εμμηνόπαυση, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Σε απόλυτου αριθμούς ο κίνδυνος αυτός είναι κλινικά ασήμαντος στην ηλικία των 50, όπου συνήθως χορηγείται η ορμονική θεραπεία. Προδιαθεσικοί παράγοντες για ΑΕΕ είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση της αριστερής κοιλίας, η κολπική μαρμαρυγή, η αρρυθμιστη υπέρταση, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η υπερλιπιδαιμία.

Η ορμονική θεραπεία από του στόματος διπλασιάζει περίπου τον κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Αντίστοιχα με το ΑΕΕ, ο απόλυτος κίνδυνος στην ηλικία των 50 είναι εξαιρετικά μικρός και συνήθως αμελητέος. Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο αποτελούν η μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η ακινητοποίηση, το ατομικό ή κληρονομικό ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου και η ύπαρξη γενετικής θρομβοφιλίας (ετεροζυγωτία ή ομοζυγωτία για τους πολυμορφισμούς V-Leiden και προθρομβίνης G20210A).

Σύμφωνα με πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, αντίθετα με τα από του στόματος, τα διαδερμικώς χορηγούμενα οιστρογόνα χαμηλής δόσης ($\leq 50\gamma$ 17βΕ2) δεν φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ΑΕΕ ή φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου, είτε αυτά χορηγούνται ως μονοθεραπεία, είτε ως συνδυασμένη θεραπεία με προγεσταγόνα.

Αναφορικά με τη χρήση της τιβολόνης, στην μελέτη LIFT διαπιστώθηκε αύξηση της συχνότητας ΑΕΕ στην ομάδα της τιβολόνης. Σημειώνεται όμως ότι οι γυναίκες είχαν ηλικίες 60-85 ετών, όπου ο κίνδυνος ΑΕΕ είναι ήδη αυξημένος. Αντίθετα, στην μελέτη THEBES, όπως και σε μελέτες παρατήρησης, στις οποίες συμμετείχαν γυναίκες νεώτερης ηλικίας, δεν διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου ΑΕΕ σε γυναίκες υπό τιβολόνη. Όσον αφορά τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, η χρήση της τιβολόνης δεν φαίνεται να τον αυξάνει, βάσει των τυχαιοποιημένων μελετών THEBES και LIFT.

9.3. Ενδομήτριο

Η χορήγηση μονοθεραπείας με οιστρογόνα σε γυναίκες με ακέραια μήτρα προκαλεί αύξηση της συχνότητας υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου. Για το λόγο αυτό σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστερεκτομή χορηγείται πάντα συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνα. Η ελάχιστη διάρκεια χορήγησης του προγεσταγόνου θα πρέπει να είναι 10 ημέρες σε κάθε κύκλο, ενώ επιθυμητή διάρκεια είναι οι 12-14 ημέρες. Η χορήγηση συνεχούς συνδυασμένης ορμονικής θεραπείας (οιστρογόνο και προγεσταγόνο χωρίς διακοπή) συνδυάζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου έναντι αυτού του γενικού πληθυσμού. Η χρήση της τιβολόνης δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου.

Η συνδυασμένη ορμονική θεραπεία, είτε κυκλική είτε συνεχής συνδυάζεται με επεισόδια απρόβλεπτης κολπικής αιμόρροιας. Τα επεισόδια αυτά είναι πιο συχνά τους πρώτους μήνες της θεραπείας, ενώ τείνουν να μειώνονται όσο συνεχίζεται η αγωγή. Η συχνότητα και η ένταση των επεισοδίων είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη δόση του χρησιμοποιούμενου οιστρογόνου. Η χρήση της τιβολόνης συνδυάζεται με χαμηλότερη συχνότητα κολπικής αιμόρροιας συγκριτικά με την συνδυασμένη ορμονική θεραπεία. Το σύμπτωμα αυτό είναι αθώο, και για το λόγο αυτό οι γυναίκες πρέπει να καθησυχάζονται για να μην εγκαταλείπουν τη θεραπεία.

10. Πρακτικοί θεραπευτικοί χειρισμοί

Στην καθημερινή κλινική πράξη οι συνθήκες πολλές φορές διαφοροποιούνται από τη θεωρία και οι θεραπευτικές αποφάσεις συχνά είναι δύσκολες. Για το λόγο αυτό πολλοί συνάδελφοι αποφεύγουν να χορηγούν ορμονική θεραπεία στερώντας έτσι από τις γυναίκες τη δυνατότητα να επωφεληθούν από τις ποικίλλες ευνοϊκές δράσεις της. Την προηγούμενη δεκαετία υπήρχε η τάση να χορηγείται ορμονική θεραπεία σε όλες τις γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας χωρίς ιδιαίτερη αξιολόγηση. Αποτέλεσμα αυτής της αλόγιστης χρήσης της ορμονικής θεραπείας ήταν να προκύψουν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδήγησαν τόσο την ιατρική κοινότητα όσο και τις ίδιες τις γυναίκες στην απαξίωση της ορμονικής θεραπείας.

Η αρχή που διέπει σήμερα τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας είναι αυτή της εξατομίκευσης. Η κάθε γυναίκα αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική περίπτωση και πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά με βάση το ιστορικό της και τον εργαστηριακό και παρακλινικό της έλεγχο. Δεν χρειάζεται και δεν ενδείκνυται να λαμβάνουν όλες οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ορμονική θεραπεία. Εκείνες όμως που τη χρειάζονται δεν υπάρχει λόγος να τη στερούνται.

Στην καθημερινή κλινική πράξη διακρίνουμε δύο κύριες κατηγορίες γυναικών, όπου ο τρόπος αντιμετώπισης είναι διαφορετικός. Τις γυναίκες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (<40 ετών) ή με πρώιμη εμμηνόπαυση (<45) και τις γυναίκες με φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης. Στην πρώτη κατηγορία πρέπει να χορηγηθεί ορμονική θεραπεία, ανεξαρτήτως κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, δεδομένου ότι η κατάσταση αυτή είναι νόσος και όχι ένα φυσιολογικό γεγονός. Στην δεύτερη κατηγορία γυναικών η κύρια ένδειξη χορήγησης θεραπείας είναι η ύπαρξη συμπτωμάτων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των γυναικών.

10.1. Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια

10.1.1. Αξιολόγηση

Η πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια είναι μια πολύ σοβαρή διάγνωση και σχεδόν πάντα δύσκολα αποδεκτή από την ασθενή. Για το λόγο αυτό θα πρέπει ο έλεγχος FSH / E2 να πραγματοποιείται τουλάχιστον δύο φορές με απόσταση 2 μηνών μεταξύ των δύο μετρήσεων. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, όταν τεθεί η διάγνωση θα πρέπει να πραγματοποιούνται συμπληρωματικά μέτρηση οστικής πυκνότητας, έλεγχος σακχάρου, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, λιπιδαιμικό προφίλ και βασικός έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας. Σε ηλικίες < 40 δεν ενδείκνυται η διενέργεια μαστογραφίας. Σε ηλικίες < 30 ενδείκνυται ο

έλεγχος καρυότυπου, ενώ εάν είναι επιθυμητή μια ενδεχόμενη κύηση, ειδικά σε περιπτώσεις κληρονομικού αναμνηστικού πρώιμης ωθηκικής ανεπάρκειας, ενδείκνυται ο έλεγχος για εύθραυστο χρωμόσωμα X. Το διακολλητικό υπερηχογράφημα μήτρας / ωθηκών και η κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου εντάσσεται στον συνήθη γυναικολογικό έλεγχο που ενδείκνυται να πραγματοποιείται σε όλες τις γυναίκες σε ετήσια βάση.

10.1.2. Επιλογή θεραπευτικού σχήματος (Πίνακας 5)

Η θεραπεία στις ασθενείς με πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια αναμένεται να διαρκέσει πολλά χρόνια, συνήθως μέχρι την φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης. Επειδή χορηγείται ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, προσπαθούμε να μιμηθούμε το φυσιολογικό ορμονικό προφίλ. Για το λόγο αυτό η πρώτη μας επιλογή είναι η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων η οποία εξασφαλίζει την ενδογενή αναλογία οιστραδιόλης / οιστρονής, σε αντίθεση με την από του στόματος θεραπεία, όπου η οιστρονή υπερτερεί κατά πολύ έναντι της οιστραδιόλης. Πέραν αυτού, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, η διαδερμική θεραπεία, λόγω της παράκαμψης του πρώτου ηπατικού μεταβολισμού, φαίνεται να μην αυξάνει το κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. παχύσαρκες καπνίστριες). Διαδερμικά οι δόσεις της E2 κυμαίνονται μεταξύ 50-100γ, ενώ από του στόματος κυμαίνονται μεταξύ 2-4mg. Γενικά, όσο μικρότερη είναι η γυναίκα, τόσο μεγαλύτερη είναι η δόση που απαιτείται.

Όσον αφορά την επιλογή του προγεσταγόνου, η φυσική προγεστερόνη σε δόση 200mg ημερησίως συνιστά ως πρώτη επιλογή, λόγω των ευνοϊκότερων ιδιοτήτων της αναφορικά με το μαστό. Η φυσική προγεστερόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και τοπικά στον κόλπο. Σε περίπτωση δυσανεξίας ή κακού ελέγχου του κύκλου, εναλλακτικά επιλογή αποτελούν η δυδρογεστερόνη (10-20mg), η νορεθιστερόνη (1-2mg από του στόματος ή 250γ διαδερμικά) και η ενδομήτρια τοποθέτηση σκευάσματος αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης, εάν η γυναίκα δεν επιθυμεί κύηση. Το προγεσταγόνο πρέπει να χρησιμοποιείται 10-14 ημέρες ενός κύκλου 28-30 ημερών.

10.1.3 Παρακολούθηση ασθενούς

Η πρώτη επανεκτίμηση καλό είναι να πραγματοποιείται στους 2-3 μήνες για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στην θεραπεία. Τα κριτήρια καλής ανταπόκρισης είναι α) ο έλεγχος των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, εάν υπάρχουν, β) ο έλεγχος του κύκλου (περίοδος κάθε μήνα χωρίς μεσοκυκλική αιμόρροια)

και γ) η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών όπως μαστοδυνίας, κεφαλαγίας, μετεωρισμού και καταθλιπτικής διάθεσης.

Η παραμονή κλιμακτηριακών συμπτωμάτων συνήθως είναι ενδεικτική της αναγκαιότητας αύξησης της δόσης του οιστρογόνου. Η μαστοδυνία συνήθως υποχωρεί μετά τους πρώτους μήνες, αν όμως παραμένει είναι ενδεικτική μείωσης της δόσης του οιστρογόνου. Ο κακός έλεγχος του κύκλου συνήθως οφείλεται σε αυξομειούμενα επίπεδα ορμονών στην κυκλοφορία ή σε ανεπαρκή προγεσταγονική δραστικότητα. Εάν το σύμπτωμα επιμένει συνιστάται είτε η αλλαγή της οδού χορήγησης είτε η αλλαγή του προγεσταγόνου σε κάποιο σκεύασμα με ισχυρότερη προγεσταγονική δραστικότητα. Όσον αφορά τα υπόλοιπα συμπτώματα, τις περισσότερες φορές οφείλονται στο προγεσταγόνο του σχήματος και στην περίπτωση αυτή συνιστάται η αλλαγή προγεσταγόνου. Τέλος, η κεφαλαγία μπορεί να σχετίζεται με την αυξομείωση των ορμονικών επιπέδων, οπότε και σε αυτή την περίπτωση μπορεί να βοηθήσει η αλλαγή της οδού χορήγησης.

Σε ετήσια βάση, πέραν του συνήθους γυναικολογικού ελέγχου, συνιστάται να πραγματοποιείται μέτρηση οστικής πυκνότητας, προς εκτίμηση ανταπόκρισης στην ορμονική θεραπεία, καθώς και μέτρηση αρτηριακής πίεσης, βασικός βιοχημικός έλεγχος και έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας και λιπιδίων. Δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι οι γυναίκες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για οστεοπόρωση, για το λόγο αυτό συνιστάται η συγχορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D ανεξαρτήτως επιπέδων οστικής πυκνότητας.

10.2. Πρώιμη περιεμμηνοπαυσιακή φάση

Η πρώιμη περιεμμηνοπαυσιακή περίοδος χαρακτηρίζεται από απουσία ωοθυλακιορρηξίας και από αυξομειούμενη παραγωγή οιστρογόνων από την ωοθήκη. Τα επίπεδα E2 στο αίμα σε αυτή την περίοδο συχνά είναι αρκετά υψηλότερα από τα συνήθη επίπεδα σε ένα ωοθυλακιορρηκτικό κύκλο, λόγω της μη καταστολής των γοναδοτροφινών από την έλλειψη της προγεστερόνης. Έτσι οι κύκλοι είναι απρόβλεπτοι, συχνά με εναλλασσόμενα διαστήματα αμνόρροιας και μνημοπτορραγιών. Συχνά μπορεί να παρατηρηθεί υπερπλασία ενδομητρίου λόγω της οιστρογονικής διέγερσης ή σιδηροπενική αναιμία.

Η θεραπεία των διαταραχών του κύκλου σε αυτή τη φάση είναι η υποκατάσταση της ωοθηκικής φάσης με τη χορήγηση προγεσταγόνου για 10-14 ημέρες σε κάθε κύκλο. Μπορεί να χορηγηθεί φυσική προγεστερόνη (200-400mg ημ.) ή δυδρογεστερόνη (10-20mg ημ) ή οξική νοραιθιστερόνη (5mg ημ). Εάν τα

επεισόδια μνομπτρορραγίας είναι έντονα, συνιστάται η έναρξη προγεσταγόνου νωρίτερα στον κύκλο, π.χ. από την 10η ημέρα του κύκλου. Σε περίπτωση που η γυναίκα δεν ανέχεται καλά το προγεσταγόνο από του στόματος, μπορεί να τοποθετηθεί ενδομήτριο σπείραμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης.

Με την κυκλική χορήγηση προγεσταγόνου συνήθως αποκαθίσταται ο κύκλος και προλαμβάνεται η υπερπλασία του ενδομητρίου. Η έλλειψη περιόδου με το σχήμα αυτό υποδηλώνει την έκπτωση της παραγωγής οιστρογόνων από την ωοθήκη και σηματοδοτεί συνήθως τη μετάβαση στην όψιμη περιεμμηνοπαυσιακή εμμηνόπαυση.

Εάν τίθεται θέμα αντισύλληψης σε αυτή τη φάση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντισυλληπτικό σκεύασμα με βαλεριανική οιστραδιόλη ή οιστραδιόλη E2 (π.χ. Qlaira, βαλεριανική E2 1-3mg / διενογέστη 2-3mg), με την προϋπόθεση ότι η γυναίκα είναι χαμηλού κινδύνου για φλεβική θρόμβωση (όχι καπνίστρια ή παχύσαρκη).

10.3. Όψιμη περιεμμηνοπαυσιακή φάση - εμμηνόπαυση

Η όψιμη περιεμμηνοπαυσιακή φάση, καθώς και τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια χαρακτηρίζονται από την παρουσία κλιμακτηριακών συμπτωμάτων. Σε μια μειοψηφία γυναικών τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα ενδέχεται να παραμείνουν για πολλά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση.

Στη φάση αυτή δεν θα χρειαστούν όλες οι γυναίκες ορμονική θεραπεία. Οι γυναίκες που έχουν ήπια συμπτώματα, τα οποία δεν επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής τους συνήθως δεν ενδείκνυται να λάβουν αγωγή. Οι γυναίκες όμως που αναφέρουν μέτρια ως έντονη συμπτωματολογία, η οποία υποβαθμίζει την ποιότητα της ζωής τους είναι υποψήφιες να λάβουν ορμονική θεραπεία. Επιπλέον, εάν οι γυναίκες αυτές ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για οστεοπόρωση, η ένδειξη της ορμονικής θεραπείας ισχυροποιείται ακόμη περισσότερο (εικόνα 1). Ένας πρακτικός αλγόριθμος για την εκτίμηση του ατομικού κινδύνου κατάγματος μπορεί να ανευρεθεί στην ιστοσελίδα www.shef.ac.uk/FRAX

10.3.1 Αξιολόγηση

Εάν ο κλινικός ιατρός κρίνει ότι μια γυναίκα έχει ένδειξη να λάβει ορμονική θεραπεία, πρέπει να εκτιμήσει τον ατομικό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, ΑΕΕ και φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου η ορμονική θεραπεία αντενδείκνυται. Όσον αφορά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, η γυναίκα πρέπει να ερωτηθεί για την ύπαρξη συγγενών με καρκίνο του μαστού σε ηλικία <65ετών, την ύπαρξη στην ίδια καλοήθους νόσου του μαστού, η οποία χρειάστηκε διερεύνηση με FNA ή βιοψία, την ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ, την ύπαρξη παιδιών και την ηλικία πρώτου τοκετού, την ηλικία εμμηναρχίας και εμμηνόπαυσης. Η ύπαρξη παχυσαρκίας αυξάνει τον βασικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά πιθανότατα όχι τον επιπλέον κίνδυνο από τη λήψη ορμονικής θεραπείας. Τέλος θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μαστογραφία προς αποκλεισμό κακοήθειας από τον μαστό και προς εκτίμηση της μαστογραφικής πυκνότητας. Ένας εύχρηστος αλγόριθμος υπολογισμού του ατομικού κινδύνου καρκίνου του μαστού μπορεί να ανευρεθεί στη διεύθυνση www.cancer.gov

Η πλειοψηφία των γυναικών ανήκει στην κατηγορία του συνήθους κινδύνου του γενικού πληθυσμού και συνεπώς μπορεί να ξεκινήσει ορμονική θεραπεία. Στην μειοψηφία των γυναικών που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου, δεν αντενδείκνυται μεν η ορμονική θεραπεία, πριν την έναρξή της όμως θα πρέπει να γίνει ενδελεχής ενημέρωση της γυναίκας και να ληφθεί η απόφαση για έναρξη της θεραπείας από κοινού με την γυναίκα.

Όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, παράγοντες κινδύνου αποτελούν η μεγάλη ηλικία και κυρίως η εμμηνοπαυσιακή ηλικία, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Ιδιαίτερα για τις γυναίκες ισχυρό καρδιαγγειακό κίνδυνο αποτελεί το μεταβολικό σύνδρομο (υπέρταση, υπετριγλυκαιριδαιμία, χαμηλή HDL, κεντρική παχυσαρκία και διαταραχή μεταβολισμού γλυκόζης). Ειδικά όσον αφορά το ΑΕΕ, η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου. Όπως και στην περίπτωση του μαστού, οι περισσότερες γυναίκες ανήκουν στην ομάδα χαμηλού - μέσου κινδύνου και η λήψη ορμονικής θεραπείας, όχι μόνο δεν θα επιβαρύνει το καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά θα συμβάλει στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου βελτιώνοντας πολλές καρδιομεταβολικές παραμέτρους. Γυναίκες όμως οι οποίες ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου, και πιθανολογείται ότι έχουν ήδη αθροισματικές βλάβες στα αγγεία τους, καλό είναι να μην ξεκινήσουν ορμονική θεραπεία. Π.χ. μια γυναίκα που βρίσκεται στην εμμηνόπαυση για διάστημα > 10 ετών, ή μια παχύσαρκη καπνίστρια με μακροχρόνια αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη και αρρυθμιστη υπέρταση αποτελούν τέτοια παραδείγματα. Εάν παρ'όλα αυτά υπάρχουν αμφιβολίες για την εκτίμηση του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου, η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αποτελεί επικουρικό δείκτη εκτίμησης κινδύνου. Ένας πρακτικός αλγόριθμος

εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να ανευρεθεί στην ιστοσελίδα www.heartscore.org

Σχετικά με τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, παράγοντες κινδύνου αποτελούν το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η ακινησία και η ύπαρξη γενετικής θρομβοφιλίας. Ο έλεγχος γενετικής θρομβοφιλίας στο γενικό πληθυσμό δεν ενδείκνυται. Εάν όμως υπάρχουν παράγοντες κινδύνου από το ιστορικό, σε μεμονωμένες περιπτώσεις ο προσδιορισμός των μεταλλάξεων V-Leiden και προθρομβίνης G20210A μπορεί να βοηθήσει την εκτίμησή μας.

10.3.2. Επιλογή θεραπευτικού σχήματος (Πίνακες 6-7)

Σε γυναίκες που βρίσκονται στην όψιμη περιεμμνοπαυσιακή φάση, (τελευταία έμμηνος ρύση < 1 έτος) ενδείκνυται η χορήγηση κυκλικού σχήματος ορμονικής θεραπείας. Η 17βΕ2 χορηγείται σε δόση 1-2 mg από του στόματος καθημερινά, ή 25-50γg διαδερμικά σε επίθεμα (δύο φορές την εβδομάδα) ή σε διαδερμική γέλη 37γg ημερησίως. Ως προγεσταγόνο σε γυναίκες με ακέραια μήτρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φυσική προγεστερόνη, από του στόματος ή διακοπικά (100-200mg), η δυδρογεστερόνη από του στόματος (10-20mg) ή η νορεθιστερόνη σε δόση 2.5-5mg ημερησίως. Η διάρκεια χορήγησης του προγεσταγόνου πρέπει να είναι 10-14 ημέρες κάθε κύκλου 28-30 ημερών.

Στις γυναίκες με φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης καλό είναι η δόση έναρξης να είναι η χαμηλή δόση οιστρογόνων. Εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν σε διάστημα 1-2 μηνών, ή εάν ο κύκλος δεν ελέγχεται σωστά, τότε η δόση μπορεί να αυξηθεί στην τυποποιημένη.

Σε γυναίκες με εγκατεστημένη εμμηνόπαυση (TEP > 1 έτος) συνιστάται είτε η έναρξη ορμονικής θεραπείας χαμηλής δόσης (17β Ε2 1mg από του στόματος ή 25γg διαδερμικά), είτε η έναρξη τιβολόνης σε δόση 2.5mg ημερησίως. Συγχορήγηση προγεσταγόνου χρειάζεται μόνο σε γυναίκες με ακέραια μήτρα που λαμβάνουν οιστρογόνα (η τιβολόνη δεν χρειάζεται συγχορήγηση προγεσταγόνου). Το προγεσταγόνο μπορεί να χορηγηθεί είτε συνεχώς, χωρίς διακοπή (συνεχής συνδυασμένη θεραπεία η οποία στοχεύει στην αμηνόρροια), είτε κυκλικά, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο. Εναλλακτικά μπορεί να τοποθετηθεί ενδομήτριο σπείραμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης. Εάν η γυναίκα έχει προδιαθεσικούς παράγοντες για θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή ΑΕΕ (π.χ. είναι παχύσαρκη ή καπνίστρια), συνιστάται η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων.

Σε γυναίκες >60 ετών που λαμβάνουν ήδη κάποια χρόνια ορμονική θεραπεία χαμηλής δόσης συνήθως χορηγούμε την «πολύ χαμηλή» δόση οιστρογόνων, δηλαδή 17βΕ2 0.5mg από του στόματος ή 14γ διαδερμικά. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί τιβολόνη χαμηλής δόσης (1.25mg ημερησίως).

Σε γυναίκες με μοναδικό σύμπτωμα την κοιλική ξηρότητα ή τη δυσπαρεΐνια μπορεί να χορηγηθεί τοπική θεραπεία με οιστρογόνα χαμηλής δόσης. Η δόση έναρξης είναι ένα κοιλικό υπόθετο καθημερινά για 15 ημέρες και στη συνέχεια 1-2 την εβδομάδα. Παράλληλα μπορεί να συστηθεί η χρήση μη ορμονικών σκευασμάτων εφύγγρανσης του κόλπου.

10.3.3. Παρακολούθηση ασθενούς

Η γυναίκα που ξεκινάει ορμονική θεραπεία πρέπει να επαναξιολογηθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα, συνήθως σε 2-3 μήνες, για να εκτιμήσουμε την ανταπόκριση των συμπτωμάτων και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μη ύφεση των συμπτωμάτων συνήθως η απουσία εμμήνου ρύσης σε κυκλικό σχήμα συνήθως απαιτεί αύξηση της δόσης των οιστρογόνων. Η απρόβλεπτη κοιλική αιμόρροια είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια, η συχνότητά της είναι ανάλογη της δόσης του οιστρογόνου και τείνει να υφίεται με το πέρασ του χρόνου. Συμπτώματα όπως ο μετεωρισμός, η κεφαλαλγία και οι διαταραχές του συναισθήματος συνηθέστερα οφείλονται στο προγεσταγόνο.

Εάν η γυναίκα είναι ευχαριστημένη με τη θεραπεία στην πρώτη επανεπίσκεψη, οι επόμενες αξιολογήσεις συνήθως γίνονται σε ετήσια βάση. Πλην του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης πραγματοποιείται μαστογραφία, κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου, διακοιλικό υπερηχογράφημα μήτρας / ωοθηκών προς έλεγχο του πάχους του ενδομητρίου, μέτρηση οστικής πυκνότητας, ανάλογα με την περίπτωση, καθώς και έλεγχος σακχάρου, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και λιπιδίων ορού. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων, δεδομένου ότι τα στεροειδή μεταβολίζονται στο ήπαρ. Η ήπια αύξηση των τρανσαμινασών συνήθως δεν απαιτεί τη διακοπή της θεραπείας. Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται. Οι κλινικές μελέτες οι οποίες δείχνουν αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού μετά τα 5 χρόνια θεραπείας αναφέρονται στην τυποποιημένη δόση. Σήμερα στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται πολύ χαμηλότερες δόσεις. Στις περισσότερες γυναίκες η θεραπεία διαρκεί 2-5 χρόνια. Σε πολλές γυναίκες όμως, στις οποίες εκτιμάται ότι τα προσδοκώμενα οφέλη είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους η θεραπεία μπορεί να διαρκέσει για μεγαλύτερο διάστημα.

Πίνακας 1

Εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα

Αγγειοκινητικά	Εξάψεις Εφιδρώσεις
Ψυχικά/ψυχοσωματικά	Διαταραχές ύπνου Χρόνια κόπωση Εναλλαγές συναισθήματος Απώλεια ενδιαφέροντος Κεφαλαλγίες/αρθραλγίες
Σεξουαλικά/ουρογεννητικά	Ξηρότητα κόλπου Δυσπαρευνία Μείωση σεξουαλικής διάθεσης Υποτροπιάζουσες κυστίτιδες/κολπίτιδες



Πίνακας 2α

Βιολογικές δράσεις της φυσικής προγεστερόνης και των συνθετικών προγεσταγόνων (Schindler AE et al, Maturitas 2003)

Προγεσταγόνα	Προγεστερονική	Αντι-γοναδοτροφική	Αντι-οιστρογονική	Οιστρογονική	Ανδρογονική	Αντι-ανδρογονική	Γλυκοκορτικοειδική	Αντι-αλατοκορτικοειδική
Προγεστερόνη	+	+	+	-	-	±	-	+
Δυδρογεστερόνη	+	-	+	-	-	±	-	±
Οξική κυπροτερόνη	+	+	+	-	-	±±	+	-
Δροσπιρενόνη	+	+	+	-	-	+	-	+
Νοραιθιστερόνη	+	+	+	+	-	-	-	-
Λεβονοργεστρέλη	+	+	+	-	+	-	-	-
3-κετο-δεσογεστρέλη	+	+	+	-	+	-	-	-
Γεστοδένη	+	+	+	-	+	-	+	+
Διενογέστη	+	+	±	±	-	+	-	-

(+) δραστικό (±) ασθενώς δραστικό (-) μη δραστικό

Πίνακας 2β

Δοσολογία προγεσταγόνου (από του στόματος) στην εμμνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία για την αποφυγή της υπερπλασίας του ενδομητρίου

Προγεσταγόνο	Ημερήσια Δόση	
	Κυκλικό Σχήμα	Συνεχές Σχήμα
Προγεστερόνη	200-300mg	100mg
Δυδρογεστερόνη	10-20mg	5-10mg
Οξική Μεδροξυπρογεστερόνη	5-10mg	2.5mg
Νοραιθιστερόνη	1mg	0.5mg

Πίνακας 3

Δοσολογία του οιστρογόνου και της τιβολόνης στην ορμονική θεραπεία (ΟΘ)

Δόση	Ένδειξη	ρ.ο. 17β estradiol	διαδερμική 17β estradiol	τιβολόνη
Τυποποιημένη δόση (Standard dose)	Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (<40 ετών)	2-4 mg	50-100μg	-
	Περιεμμνόπαυση*	2mg	50μg	
	Εμμνόπαυση**: μη ανταπόκριση στη χαμηλή δόση οιστρογόνου	2mg	50μg	2.5mg
Χαμηλή δόση (Low dose)	Περιεμμνόπαυση*	1mg	25-37μg	-
	Εμμνόπαυση**	1mg	25μg	2.5mg
Πολύ χαμηλή δόση (Ultra low dose)	Εμμνόπαυση - Μεγάλη ηλικία (>60 έτη) σε γυναίκες που ήδη λαμβάνουν ΟΘ χαμηλής δόσης και παρατηρείται υποτροπή συμπτωμάτων μετά τη διακοπή	0.25-0.5mg	3-14μg	1.25mg

* <12 μήνες χωρίς περίοδο σε φυσιολογική εμμνόπαυση

**>12 μήνες χωρίς περίοδο σε περιπτώσεις φυσιολογικής εμμνόπαυσης και αμέσως μετά την υστερεκτομή σε περιπτώσεις χειρουργικής εμμνόπαυσης

Πίνακας 4

Οδοί και τρόποι χορήγησης οιστρογόνου και προγεσταγόνου ορμονικής θεραπείας

Οδός χορήγησης οιστρογόνου	Τρόπος χορήγησης
Από του στόματος	Άπαξ ημερησίως
Διαδερμικό επίθεμα	2 φορές την εβδομάδα
Διαδερμική γέλη	Άπαξ ημερησίως
Διακολπικά	Άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες, κατόπιν 1-2 φορές την εβδομάδα
Οδός χορήγησης προγεσταγόνου	Τρόπος χορήγησης
Από του στόματος	1-2 φορές ημερησίως
Διαδερμικά (μόνο η νορθιστερόνη)	2 φορές την εβδομάδα
Διακολπικά	Συνεχώς (αμνόρροια) Κυκλικά, 10-14 ημέρες/μήνα (περίοδος)
Ενδομήτριο σπείραμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβονοργαστρέλης	Εφ' άπαξ τοποθέτηση

Πίνακας 5

Πρακτικά θεραπευτικά σχήματα:

l) τυποποιημένη δόση ορμονικής θεραπείας (standard dose)

Από του στόματος χορήγηση ορμονικής θεραπείας	Femoston 1x1 (E2 2mg 14 δισκία- κεραμόχρωα / E2 2mg + dydrogesteron 10mg 14 δισκία -λευκά) - χωρίς διακοπή
	Estopause 1x1 (E2 2mg 16 δισκία - λευκά / E2 2mg + medroxyprogesterone acetate, MPA 5mg 12 δισκία - γαλάζια) - χωρίς διακοπή
	Divina 1x1 (βαλεριανική E2 2mg 11 δισκία - λευκά / E2 2mg + medroxyprogesterone acetate, MPA 5mg 10 δισκία - μπλε) - διακοπή 7 ημερών
	Cyclacur 1x1 (βαλεριανική E2 2mg 11 δισκία - λευκά / E2 2mg + νοργεστρέλη 500γ acetate, MPA 5mg 10 δισκία - καφέ) - διακοπή 7 ημερών
	Femoston ή Divina ή Estopause ή Cyclacur τα πρώτα χάπια 1x1 και κατά την 3 ^η και 4 ^η εβδομάδα ή τις πρώτες 10 ημέρες κάθε μήνα προσθήκη utrogestan 200mg 1x1 από του στόματος ή διακολπικά - χωρίς διακοπή / εναλλακτικά εφ άπαξ τοποθέτηση ενδομητρίου σπειράματος λεβονοργεστρέλης
	Livial 1x1 (τιβολόνη 2.5mg) - χωρίς διακοπή (μετά από 12 μήνες αμηνόρροιας)
Γυναίκες με υστερεκτομή: Femoston ή Divina ή Estopause ή Cyclacur (σε όλα τα σκευάσματα τα πρώτα χάπια που περιέχουν μόνο οιστραδιόλη) 1x1 ή δισκία Livial 1x1 - χωρίς διακοπή	
Διαδερμική χορήγηση ορμονικής θεραπείας	Dermestril (17βΕ2 50 ή 100γ) 1 επίθεμα 2 φορές την εβδομάδα χωρίς διακοπή
	Oestrogel (37g 17βΕ2 ανά δόση) 2-3 δόσεις ημερησίως χωρίς διακοπή
	ΓΙΑ ΚΥΚΛΙΚΟ ΣΧΗΜΑ: Κατά την 3 ^η και 4 ^η εβδομάδα των πιο πάνω σχημάτων ή τις πρώτες 10 ημέρες κάθε μήνα δισκία Utrogestan 200mg (φυσική προγεστερόνη) από του στόματος ή κολπικά 1x1 ή δισκία Duphaston 10mg 1x1 (δυδρογεστερόνη) ή δισκία Primolut 5mg 1x1 (οξείκη νορεθιστερόνη)
	ΓΙΑ ΣΥΝΕΧΕΣ ΣΧΗΜΑ: Utrogestan 100mg (φυσική προγεστερόνη) από του στόματος ή κολπικά 1x1 ή εναλλακτικά εφ άπαξ τοποθέτηση ενδομητρίου σπειράματος λεβονοργεστρέλης.
	Γυναίκες με υστερεκτομή: μονοθεραπεία με ένα από τα δύο πρώτα σχήματα χωρίς διακοπή

Πίνακας 6

Πρακτικά θεραπευτικά σχήματα:

II) χαμηλή δόση ορμονικής θεραπείας (low dose)

Από του στόματος χορήγηση ορμονικής θεραπείας	Angeliq 1x1 (E2 1mg / δροσπιρενόνη 0.5mg)
	Femaston ½ x 1 (E2 2mg 14 δισκία- κεραμόχροα / E2 2mg + dydrogesteron 10mg 14 δισκία -λευκά) - χωρίς διακοπή
	Femaston ή Divina ή Estopause ή Cyclacur τα πρώτα χάπια ½ x 1 χωρίς διακοπή και κατά την 3 ^η και 4 ^η εβδομάδα ή τις πρώτες 10 ημέρες κάθε μήνα προσθήκη utrogestan 100mg 1x1 από του στόματος ή διακολπικά
	Livial (τιβολόνη 2.5mg) 1 δισκίο καθημερινά χωρίς διακοπή
	Γυναίκες με υστερεκτομή: Femaston ή Divina ή Estopause ή Cyclacur τα πρώτα χάπια ½ x 1 ή δισκία Livial 1x1 χωρίς διακοπή
Διαδερμική χορήγηση ορμονικής θεραπείας	Dermestril (17βE2 25γ) 1 επίθεμα 2 φορές την εβδομάδα χωρίς διακοπή
	Oestrogel (37g 17bE2 ανά δόση) 1 δόση ημερησίως χωρίς διακοπή
	Κατά την 3 ^η και 4 ^η εβδομάδα των πιο πάνω σχημάτων ή τις πρώτες 10 ημέρες κάθε μήνα δισκία Utrogestan 100mg (φυσική προγεστερόνη) από του στόματος ή κολπικά ή δισκία Duphaston 5-10mg (δυδρογεστερόνη).
	Γυναίκες με υστερεκτομή: μονοθεραπεία με ένα από τα δύο πρώτα σχήματα χωρίς διακοπή

Πίνακας 7

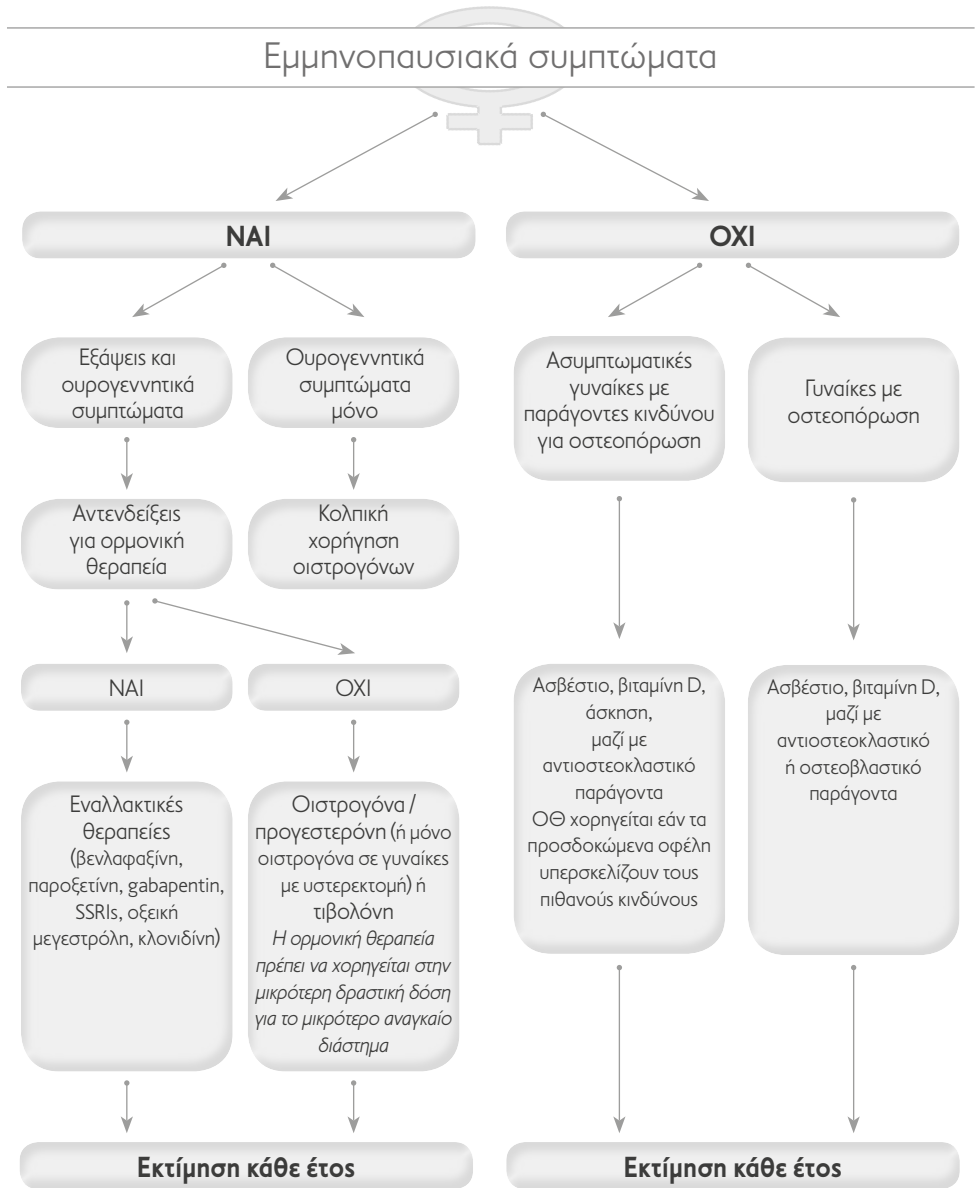
Πρακτικά θεραπευτικά σχήματα:

III) πολύ χαμηλή δόση ορμονικής θεραπείας (ultra low dose)

Από του στόματος χορήγηση ορμονικής θεραπείας	Angeliq ½ x1 (E2 1mg / δροσπιρερόνη 0.5mg)
	Femaston ½ x 1 μέρα παρά μέρα (τα 14 λευκά δισκία: E2 2mg + dydrogesteron 10mg 14 δισκία) - χωρίς διακοπή
	Livial (τιβολόνη 2.5mg) ½ δισκίο καθημερινά ή 1x1 μέρα παρά μέρα χωρίς διακοπή
	Γυναίκες με υστερεκτομή: Femaston ή Divina ή Estopause ή Cyclacur τα πρώτα χάπια ½ x1 μέρα παρά μέρα ή δισκία Livial ½ x1 χωρίς διακοπή
Διαδερμική χορήγηση ορμονικής θεραπείας	Dermestril (17βE2 25γ) ½ επίθεμα 2 φορές την εβδομάδα χωρίς διακοπή
	Oestrogel (37g 17bE2 ανά δόση) 1 δόση μέρα παρά μέρα χωρίς διακοπή
	Σε γυναίκες με ακέραια μήτρα προσθήκη δισκίων Utrogestan 100mg (φυσική προγεστερόνη) από του στόματος ή κολπικά μέρα παρά μέρα ή δισκία Duphaston 10mg ½ x1 (δυδρογεστερόνη) μέρα παρά μέρα.
	Γυναίκες με υστερεκτομή: μονοθεραπεία με ένα από τα δύο πρώτα σχήματα χωρίς διακοπή

Εικόνα 1

Αλγόριθμος αντιμετώπισης γυναικών με φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης (προσαρμογή από Kalantaridou SN, et al (Eds). Hormone Therapy in Women. In: Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 8th Edition, McGraw-Hill eds, New York, NY, USA 2011).



Επιλεγμένη βιβλιογραφία

Εμμηνόπαυση - ορμονική θεραπεία

Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; for the STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-395

D.W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302-320

Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010 Mar;17(2):242-55.

Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, Gompel A, Hickey M, Hunter MS, Lobo RA, Lumsden MA, MacLennan AH, Maki P, Palacios S, Shah D, Villaseca P, Warren M. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric*. 2011 Oct;14(5):515-28

Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* Dec 2008;93:4567

Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 10:46 Suppl 1:S7-S16

Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Nov;26(11):804-14.

Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas*. 2011 Jun;69(2):195-8.

Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M; EMAS. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*. 2011 Jan;68(1):94-7

Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas*. 2010 Sep;67(1):94-

Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Rozenberg S, Rees M; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010 Sep;67(1):91-3.

Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rees M, Rozenberg S. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):323-6.

Erel CT, Brincat M, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M. EMAS position statement: managing the menopause in women with epilepsy. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):327-8

Kalantaridou SN, Dang D, Davis SR, Calis KA, DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (Eds). *Hormone Therapy in Women In: Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 8th Edition, McGraw-Hill eds, New York, NY, USA (2011)

Οστεοπόρωση

Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010 Jan-Feb;17(1):25-54

Brincat M, Calleja-Agius J, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rees M, Rozenberg S; EMAS. EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis. *Maturitas*. 2011 Jan;68(1):98-101

Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009 Feb 20;62(2):105-8

Karaguzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Dec;11(4):237-51.

Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1276-87. Epub 2011 Mar 28.

Palacios S, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rees M, Rozenberg S. EMAS clinical guide: Selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 2012 Feb;71(2):194-8

Καρδιαγγειακό σύστημα

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al; American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 22;57(12):1404-23.

Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Pal L, Santoro N, Taylor HS, Black DM. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med*. 2011 Mar;124(3):199-205

Cignarella A, Kratz M, Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2010 Apr;31(4):183-9.

Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* Dec 2008;93:4567.

Canonica M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):340-5. Epub 2009 Oct 15.

Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):979-86. Epub 2010 Mar 4.

Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Jun 3;340:c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.

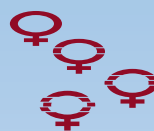
Μαστός

Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2011 Jan 1;128(1):144-56

Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1260-8.

Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan;113(1):65-73.

Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, Miglioretti DL. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3830-7. Epub 2010 Jul 19.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΥ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ

