

# Φάρμακα

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΕΥΧΟΥΣ 9  
ΙΟΥΛΙΟΣ  
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ  
2004

# Συνταγογραφία

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Ο ΕΟΦ στο νέο Ευρωπαϊκό περιβάλλον
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ  
Κλινικές ενδείξεις, αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις
- Ο ρόλος των Β-αποκλειστών στην κλινική πράξη
- Μη-πεπτιδικό, μικρομοριακό ανταγωνιστές (ΜΜΑ) της Εκλυτικής Ορμόνης της Κορτικοτροπίνης (CRH): μία νέα ομάδα ουσιών με ενδιαφέρουσες εφαρμογές στη Θεραπευτική
- Τα νέα της ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΙΝΗΣΗΣ
- Ορμονική Θεραπεία Υποκατάστασης



# Ο ΕΟΦ ΣΤΟ ΝΕΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Η υιοθέτηση του νέου Ευρωπαϊκού συστήματος για την έγκριση και παρακολούθηση των φαρμάκων καθώς και η Διεύρυνση της Κοινότητας με δέκα νέα κράτη-μέλη, σηματοδοτούν σημαντικές εξελίξεις σε εθνικό και Κοινοτικό επίπεδο. Τα νέα δεδομένα, δημιουργούν υψηλές προδιαγραφές για τη Δημόσια Υγεία μέσω των αυστηρών ελέγχων και των διαδικασιών ασφαλούς χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση.

Η πρόκληση για τον ΕΟΦ στις νέες συνθήκες που δημιουργούνται στο ευρωπαϊκό περιβάλλον είναι μεγάλη. Ήδη, ο ΕΟΦ αναδιοργανώνεται ώστε να συμβουλευτεί έγκαιρα και υπεύθυνα τους αρμόδιους Υπουργούς για την ακολουθούμενη φαρμακευτική πολιτική καθώς επίσης, να συνεργάζεται και να ανταλλάσσει απόψεις με τους εμπλεκόμενους φορείς σε θέματα που αφορούν το κανονιστικό πλαίσιο λειτουργίας της αγοράς και να παρέχει επιστημονικές συμβουλές ώστε να επιτυγχάνονται οι υψηλοί στόχοι στα θέματα υγείας.

Ταυτόχρονα, σχεδιάζουμε μία ολοκληρωμένη Στρατηγική Διαχείρισης Πληροφοριών που θα επιτρέψει στον Οργανισμό να πετύχει τους στόχους του και να έχει στη διάθεσή του πληροφορίες χρήσιμες τόσο για την υπηρεσία όσο και για τους άλλους αρμόδιους φορείς, τη φαρμακευτική βιομηχανία και την υγειονομική κοινότητα γενικότερα.

Επιπλέον, ο ΕΟΦ προετοιμάζεται διατηρώντας υψηλή επιστημονική εμπειρία και γνώση του κανονιστικού πλαισίου της ευρωπαϊκής αγοράς, να αναλάβει σημαντικές ευρωπαϊκές αξιολογήσεις. Επιτέλους, η Ελλάδα πρέπει να είναι σε θέση να αποτελέσει χώρα αναφοράς προκειμένου να δώσει τη δυνατότητα στις Ελληνικές φαρμακοβιομηχανίες, και όχι μόνο, να εγκρίνουν προϊόντα τους σε χώρες της Ε.Ε. με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης.

Στην προσπάθεια ανάπτυξης αποτελεσματικών μηχανισμών επαγρύπνησης ώστε να είναι εφικτή η γρήγορη επισήμανση και άμεση δράση για την αντιμετώπιση των κινδύνων ασφαλείας από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων, η Ελλάδα έχει ήδη ολοκληρώσει με επιτυχία την εγκατάσταση και τις διαδικασίες ελέγχου λει-

τουργίας του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης σύμφωνα με τις Κοινοτικές Οδηγίες. Επιπλέον, ο ΕΟΦ διαθέτει δικτυωμένο ηλεκτρονικό σύστημα απόλυτα συμβατό με το αντίστοιχο του ΕΜΕΑ και μάλιστα έχει αποσπάσει ευρωπαϊκά βραβεία για την εγκατάσταση και λειτουργία αυτών των συστημάτων.

Για να εξασφαλίσουμε την αποτελεσματική και αποδοτική λειτουργία του Οργανισμού και να επιτύχουμε υψηλούς στόχους επίδοσης, θέλουμε ο ΕΟΦ να αποτελέσει πόλο έλξης προσωπικού υψηλής επιστημονικής κατάρτισης. Επιπλέον, το υψηλό επιστημονικό μας δυναμικό θα μας δώσει τη δυνατότητα να ανταποκριθούμε στις εξελίξεις στον τομέα της βιοτεχνολογίας, της γονιδιακής θεραπείας, της μοριακής βιολογίας και της βιολογίας των κυττάρων καθώς επίσης και στις αλλαγές που συντελούνται στη βιομηχανική διαδικασία.

Ο ΕΟΦ, στηρίζοντας την Κυβερνητική πολιτική θα συμβάλλει στην ανάπτυξη περιβάλλοντος εντός του οποίου θα υπηρετούνται οι ανάγκες των ασθενών και τα ευρύτερα συμφέροντα της οικονομίας της χώρας. Προς αυτήν την κατεύθυνση, ο ΕΟΦ θα εργαστεί για την επίτευξη γρήγορης και αποτελεσματικής παροχής υπηρεσιών.

Σας διαβεβαιώνω ότι, η νέα Διοίκηση του ΕΟΦ θα καταβάλει κάθε προσπάθεια ώστε να ανταποκριθεί ο Οργανισμός στα νέα ευρωπαϊκά δεδομένα και να αντιμετωπίσει τις προκλήσεις προς όφελος τόσο του Έλληνα πολίτη όσο και του συστήματος υγείας.

**Δημήτριος Βαγιωνάς**  
Πρόεδρος Ε.Ο.Φ.

## ΝΕΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΟΦ

Ο κ. **Δημήτριος Βαγιωνάς**, Φαρμακοποιός,

Πρόεδρος του Πανελληνίου Φαρμακευτικού Συλλόγου ορίστηκε ως Πρόεδρος του ΔΣ/ΕΟΦ, και ο κ. **Βασίλειος Κοντοζαμάνης**, Μαθηματικός, Πτυχιούχος Επιστημών Πολιτικής και Διοίκησης Υγείας, ως Αντιπρόεδρος, με βάση την Υπουργική Απόφαση ΔΥ1δ/46575/13.5.2004 του Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, (ΦΕΚ 116/14.5.04 Τ.ΝΠΔΔ).

# ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ

## Κλινικές ενδείξεις, αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις

Η αμιοδαρόνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν από 30 περίπου χρόνια, ενώ σήμερα αποτελεί ένα ευρέως φάσματος αντιαρρυθμικό φάρμακο, για τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών και υπερκοιλιακών αρρυθμιών. Ο κλινικός ιατρός, ανεξάρτητα από την ειδικότητά του, οφείλει να είναι εξοικειωμένος με τις κλινικές ενδείξεις και αντενδείξεις, τις παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις της αμιοδαρόνης με άλλα φάρμακα, επειδή παρουσιάζει ιδιαίτερα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά.

### ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η αμιοδαρόνη είναι μια λιποδιαλυτή ουσία, η οποία κατανέμεται κυρίως στο ήπαρ και στους πνεύμονες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δεσαιθυλαμιοδαρόνη, δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς, αλλά απεκκρίνεται από τους δακρυϊκούς αδένες, το δέρμα και τα χοληφόρα.

Η αμιοδαρόνη είναι ένα βραδέως απορροφούμενο φάρμακο με κυμαινόμενη απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα (30%-50%). Αποβάλλεται πολύ αργά με χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται από 25 έως 110 ημέρες (μέσος χρόνος: 60 ημέρες). Η έναρξη δράσης της μετά την από του στόματος

χορήγηση καθυστερεί, ίσως και αρκετούς μήνες, μέχρι να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα. Ικανοποιητικά επίπεδα φαρμάκου στο αίμα μπορούν να επιτευχθούν γρηγορότερα αν χρησιμοποιηθούν μεγάλες δόσεις φόρτισης, συνήθως 800-1600mg/d σε 2-4 δόσεις για 7-14 ημέρες ή 400-800 mg/d για 1-3 εβδομάδες. Η συντήρηση επιτυγχάνεται με 200-400 mg/d σε μία δόση. Η μέγιστη δράση σε από του στόματος χορήγηση παρατηρείται στο φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο σε διάστημα μεγαλύτερο των 2 εβδομάδων και σε κοιλιακή ταχυκαρδία σε διάστημα μεγαλύτερο των 10 εβδομάδων. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμονες ή ανθεκτικές αρρυθμίες, όπως και σε κολπική μαρμαρυγή μετά από OEM, με συνήθη δόση 5mg/kg σε 20min. Ακολούθως, χορηγούμε 500-1000 mg για 24h και στη συνέχεια ακολουθεί η από του στόματος χορήγηση. Σε παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να χρειασθεί ελάττωση της δόσης για να αποφευχθούν τυχόν παρενέργειες, ενώ η συνιστώμενη δόση σε κακοήθεις αρρυθμίες είναι 200-400mg και σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες 100-200mg. Τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα είναι μεταξύ 1-1.25μg/ml, ενώ η τοξικότητα συσχετίζεται με επίπεδα πλάσματος >2.5μg/ml.

### ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η αμιοδαρόνη είναι ένα σύνθετο αντιαρρυθμικό φάρμακο με ποικίλους μηχανισμούς δράσης. Κατατάσσεται στην κατηγορία III των αρρυθμικών φαρμάκων σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Vaughan-Williams, αφού

αναστέλλει το εξώτροπο ρεύμα  $K^+$ , και έτσι προκαλεί παράταση της κολπικής και κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου και αυξάνει το δυναμικό ενέργειας του κυττάρου. Παράλληλα, εμφανίζει ισχυρή δράση αντιαρρυθμικού φαρμάκου κατηγορίας I, αφού αναστέλλει τους απενεργοποιημένους διαύλους  $Na^+$  στις υψηλές συχνότητες διέγερσης, καθώς και δράση κατηγορίας II, αφού αποκλείει μη συναγωνιστικά τους α- και β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η δράση της ως αντιαρρυθμικό φάρμακο κατηγορίας IV έγκειται στην ανασταλτική επίδρασή της στο φλεβόκομβο, στη βραδυκαρδία και στη μειωμένη συχνότητα πρόκλησης torsades de pointes. Τέλος, εμφανίζει στεφανιαία και περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση.

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η αμιοδαρόνη χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόληψη επανεμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής, αφού το φάρμακο μειώνει τα επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και πρώιμων κοιλιακών συστολών. Η μελέτη CASCADE έδειξε στατιστικώς σημαντική υπεροχή της αμιοδαρόνης έναντι των αντιαρρυθμικών φαρμάκων της κατηγορίας I στη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής. Παρόλο που η αμιοδαρόνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών, η εμφύτευση απινιδιστή (ICD) φαίνεται να υπερέχει στη δευτερογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου, μειώνοντας τη θνητότητα κατά 27%.

Η αμιοδαρόνη είναι το μόνο αντιαρρυθμικό φάρμακο, εκτός των β- blockers, που ελαττώνει την επίπτωση αιφνιδίου θανάτου μετά από OEM. Μετανάλυση των μελετών EMIAT και CAMIAT έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης και β- blockers είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με αμιοδαρόνη.

Η χρήση της αμιοδαρόνης στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική. Η μελέτη ARREST έδειξε ότι η χρήση αμιοδαρόνης στο πρωτόκολλο της προχωρημένης αναζωογόνησης αύξησε την επιβίωση των ασθενών από 35% σε 44% ( $P < 0.03$ ).

Πλήθος τυχαίοποιημένων μελετών έδειξε την αποτε-

λεσματικότητα της αμιοδαρόνης στην ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής και τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού, στον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης και στην πρόληψη των υποτροπιών της σε σύγκριση με αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I. Η μελέτη CHF-STAT έδειξε ότι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν αμιοδαρόνη έχουν μικρότερο ποσοστό ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με εκείνους που δεν λαμβάνουν το φάρμακο. Επίσης, η αμιοδαρόνη είναι αποτελεσματική για την πρόληψη υπερκοιλιακών αρρυθμιών και αρρυθμιών εξαιτίας του συνδρόμου Wolff-Parkinson-White.

### ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η χρήση της αμιοδαρόνης αντενδείκνυται σε σοβαρή φλεβοκομβική δυσλειτουργία με έκδηλη βραδυκαρδία ή συγκοπτικά επεισόδια, σε υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και σε γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο.

### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η αμιοδαρόνη αποτελεί ένα σχετικά ασφαλές αντιαρρυθμικό φάρμακο που δεν προκαλεί καρδιοτοξικότητα. Η από του στόματος χορήγηση δεν προκαλεί αιμοδυναμικές μεταβολές, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση προκαλεί ελάττωση της αρτηριακής πίεσης για μικρό χρονικό διάστημα. Σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης αμιοδαρόνης παρατηρείται παράταση του διαστήματος QT κατά 20-25% η οποία, όταν συνοδεύεται από υποκαλιαιμία, προδιαθέτει σε εμφάνιση torsades de pointes. Προκαλεί σπάνια καταστολή του φλεβοκόμβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής βραδυκαρδίας για τον πρώτο χρόνο αγωγής ανέρχεται στο 2.4%.

Αντίθετα, η χορήγηση



αμιοδαρόνης μπορεί να δημιουργήσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες, στο ήπαρ και στο θυροειδή. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί η πνευμονίτιδα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική ίνωση. Εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό (μέχρι και 10%) των ασθενών που λαμβάνουν περισσότερο από 400 mg ημερησίως και στο 10% αυτών των ασθενών αποβαίνει θανατηφόρα. Η τοξικότητα είναι πιθανά δόσοεξαρτώμενη, ενώ τα συμπτώματα συνήθως υποστρέφουν, αν αναγνωρισθούν έγκαιρα, διακοπεί η αμιοδαρόνη και χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Οι παρενέργειες από το ΚΝΣ και το μυοσκελετικό σύστημα δεν είναι

συχνές. Μπορεί να παρατηρηθεί αδυναμία των εγγύς μυών, περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία, αύπνια και εφιάλτες, αταξία, τρόμος και διαταραχές μνήμης.

Η αμιοδαρόνη περιέχει ιώδιο και έχει ομοιότητα στη χημική δομή με τη θυροξίνη. Αναστέλλει την περιφερική μετατροπή της T4 σε T3 και αυξάνει την T4, ενώ προκαλεί μικρή πτώση των επιπέδων της T3. Η επίδραση αυτή εξαρτάται από τη δόση και το χρονικό διάστημα χορήγησης της αμιοδαρόνης. Στο 3-5% το φάρμακο προκαλεί υπο- ή υπερθυρεοειδισμό. Σε περίπτωση εμφάνισης νέων αρρυθμιών, σε καλά ελεγμένο ασθενή πρέπει να σκεφτόμαστε την πιθανότητα υπερθυρεοειδισμού. Σε χαμηλές δόσεις αμιοδαρόνης, μόνο το 10% των ασθενών εμφανίζει βιοχημικές μεταβολές της θυρεοειδικής λειτουργίας, χωρίς κλινικά συμπτώματα.

Σπάνια το φάρμακο προκαλεί διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα, κυρίως σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι η ναυτία, η οποία εμφανίζεται στο 25 % των ασθενών, ακόμα και με δόση 200 mg/ημέρα. Αύξηση των τιμών των AST και ALT παρατηρείται στο 10-20 % των ασθενών, ενώ συνήθως οι τιμές υποχωρούν με την ελάττωση της δόσης.

Δυσλειτουργία όρχεων, που ανιχνεύεται με αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών εμφανίζεται σε περιπτώσεις μακροχρόνιας αγωγής. Στο 10% των περιπτώσεων των ασθενών παρατηρείται γκριζωπό ή κυανόχρουν εξάνθημα φωτοευαισθησίας, συνήθως μετά από 18 μήνες θεραπείας. Συνιστάται η αποφυγή έκθεσης στον ήλιο και η χρήση αντηλιακής κρέμας.

Μικροεναποθέσεις αμιοδαρόνης στον κερατοειδή παρατηρούνται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς σε μακροχρόνια χορήγηση. Εμ-



φάνιση συμπτωμάτων ή ελάττωση οπτικής οξύτητας είναι σπάνιες εκδηλώσεις και ανταποκρίνονται στην ελάττωση της δόσης. Εκφύλιση ωχράς κηλίδας αποτελεί πολύ σπάνιο φαινόμενο.

### **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

Η αμιοδαρόνη εμφανίζει αθροιστική προαρρυθμική δράση σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, όπως αντιαρρυθμικά τύπου IA (κινιδίνη, προκαϊναμίδη, δισοπιραμίδη), φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, θειαζιδικά διουρητικά, σσταλόλη. Επίσης αυξάνει τα επίπεδα της κινιδίνης και προκαϊναμίδης στον ορό.

Για το λόγο αυτό δεν συνιστάται ο συνδυασμός τους. Η παράλληλη χορήγηση με φαινυτοΐνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων της φαινυτοΐνης στον ορό και αύξηση της μετατροπής της αμιοδαρόνης σε δεσαιθυλαμιοδαρόνη.

Η αμιοδαρόνη παρατείνει την αντιπηκτική δράση σε ασθενείς υπό αγωγή με βαρφαρίνη, πιθανώς διαμέσου αλληλεπίδρασης των φαρμάκων στο ήπαρ. Συνήθως, απαιτείται

ελάττωση της δόσης της βαρφαρίνης κατά 50%.

Η παράλληλη χορήγηση με διγοξίνη αυξάνει τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα και προδιαθέτει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη διγοξίνη. Συνιστάται η ελάττωση της δόσης της διγοξίνης κατά 50 % και η μέτρηση των επιπέδων της διγοξίνης στο αίμα. Σπανιότερα παρατηρείται αλληλεπίδραση της αμιοδαρόνης με b-blockers και ανταγωνιστές ασβεστίου.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών, συνιστάται ο έλεγχος της πνευμονικής, της θυρεοειδικής και της ηπατικής λειτουργίας καθώς και των ηλεκτρολυτών πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε χρόνια αγωγή συνιστάται περιοδικά ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος και τοποθέτηση Holter ρυθμού 24ώρου, ενώ ανά 6μηνο απαιτείται ακτινογραφία θώρακα και προσδιορισμός των T3, FT4, TSH, AST, ALT και των ηλεκτρολυτών του ορού.

Επίσης, συνιστάται η χορήγηση της μικρότερης δυνατής δόσης. Εκτιμάται ότι ποσοστό 20% των ασθε-

τών θα διακόψει τη χορήγηση της αμιοδαρόνης εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Η αμιοδαρόνη αποτελεί, προς το παρόν, το κυριότερο αντιαρρυθμικό φάρμακο που είναι αποτελεσματικό και ασφαλές στη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών και κοιλτικών αρρυθμιών.

Σε σύγκριση με άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα προκαλεί τις λιγότερες καρδιολογικές επιπλοκές, ενώ οι επιπλοκές από τα άλλα συστήματα μπορούν να ελαχιστοποιηθούν αν υπάρχει επαγρύπνηση.

Αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την πρόληψη επανεμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής, ενώ η χρήση της στην αντιμετώπιση της κοιλιακής μαρμαρυγής αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια. Παρόλο που τα επόμενα χρόνια αναμένεται αύξηση της χρήσης των απινιδιστών η χορήγηση της αμιοδαρόνης θα συνεχισθεί με στόχο την ελάττωση του αριθμού των εκφορτίσεων.



## **Επιλεκτική βιβλιογραφία**

1. Evidence-Based Analysis of Amiodarone. Efficacy and Safety. Circulation 1999;100 :2025-2034.
2. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994;344: 493-498.
3. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Lancet 1997;350: 1417-1424.

# Ο ρόλος των Β-αποκλειστών στην κλινική πράξη

Η ιστορία των δράσεων των κατεχολαμινών στην καρδιά αρχίζει ουσιαστικά το 1930, οπότε ανακαλύφθηκε ότι η εμβάπτιση παρασκευάσματος καρδιακού μυός σε υδατικό διάλυμα που περιείχε ισοπροτερενόλη προκαλούσε αύξηση της έντασης της καρδιακής συστολής. Αυτό το εύρημα απέδειξε ότι ο καρδιακός μύς παρουσιάζει μια απάντηση (συστολή)

**Χ. ΠΙΤΣΑΒΟΣ**  
Αν. Καθηγητής  
Καρδιολογίας  
Ιατρικής Σχολής  
Παν/μιου Αθηνών

σε ένα αδρενεργικό αγωνιστή (ισοπροτερενόλη) και ότι η καρδιά ως όργανο ελέγχεται, εν μέρει τουλάχιστον,

από το συμπαθητικό σύστημα.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχουν διάφορα είδη αδρενεργικών υποδοχέων (α,β1,β2) που διαχωρίζονται ανάλογα με τη φαρμακολογική τους ανταπόκριση και τις φυσιολογικές δράσεις τους. Οι α-υποδοχείς ενεργοποιούνται από φάρμακα όπως η rhenoxylbenzamine, ενώ άλλα φάρ-

μακα, όπως η methoxamine, αποκλείουν αυτούς τους υποδοχείς. Η ενεργοποίηση των α υποδοχέων προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση και μυδρίαση. Οι β-υποδοχείς αποκλείονται από φάρμακα όπως η προπρανόλη και ενεργοποιούνται από την ισοπροτερενόλη.

Η φυσιολογική απάντηση στην ενεργοποίηση των β-υποδοχέων περιλαμβάνει την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της έντασης της καρδιακής συστολής (β1 υποδοχείς) και βρογχοδιαστολή με χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων (β2 υποδοχείς). **Οι β1-υποδοχείς υπάρχουν κυρίως στην καρδιά, ενώ οι β2 υποδοχείς στα λεία μυϊκά κύτταρα των βρόγχων και των αγγείων.**

Στον πίνακα I περιγράφονται οι φαρμακολογικές ιδιότητες των β-αναστολέων. Από το διαχωρισμό που αναφέρθηκε μεταξύ των διαφόρων τύπων υποδοχέων, είναι φανερό ότι οι δράσεις των β-αναστολέων διαφέρουν ανάλογα με το είδος του υπο-

δοχέα στον οποίο δρούν. Υπάρχουν επίσης και διάφορα άλλα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν τις δράσεις αυτών των φαρμάκων.

**Εκλεκτικότητα:** Φάρμακα που αποκλείουν τους β1-υποδοχείς επηρεάζουν ιδιαίτερα την καρδιακή λειτουργία, ενώ όσα δρούν στους β2-αποκλειστές έχουν εξωκαρδιακές δράσεις (κυρίως στους βρόγχους). Ορισμένοι β αποκλειστές έχουν και δράση στους α-υποδοχείς (π.χ. η καρβεντιλόλη). Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι η «εκλεκτικότητα» ενός φαρμάκου παύει να υπάρχει όταν η δόσολογία του φαρμάκου αυξηθεί.

**Ενδογενής συμπαθητικομιμητική δράση (ΕΣΔ):** Ορισμένα φάρμακα εμφανίζουν, εκτός από τον αποκλεισμό των β-αποδοχέων και ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα κλινικά οφέλη από τη δράση αυτή δεν είναι εμφανή, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, τα φάρμακα αυτά δεν προ-

**Πίνακας 1.** Φαρμακολογικές Ιδιότητες των Β-αναστολέων

Φάρμακα	β1 - εκλεκτικότητα	Ενδογενής συμπαθητικομιμητική δράση	Αναστολή των α-υποδοχέων	Λιποδιαλυτότητα	Συνήθης ημερήσια δόση
Acebutolol	+	+	-	++	200-800mg
Atenolol	++	-	-	-	25-100 mg
Betaxolol	++	0	-	-	5-20 mg
Bisoprolol	++	0	-	++	2,5-10 mg
Carvedilol	-	0	+	++	12,5-50 mg
Celiprolol	++	+	-	-	200,400 mg
Esmolol	++	0	-	-	25-300mcg/kg/min
Labetalol	-	+	+	+++	200-1200 mg
Metoprolol	++	-	-	+++	50-200 mg
Nadolol	-	-	-	-	40-320 mg
Pindolol	-	+++	-	++	10-60 mg
Propranolol	-	-	-	+++	40-480 mg
Timolol	-	-	-	+++	20-60 mg
Nebivolol	++	-	-	-	10-20 mg

+, αύξηση    -, μείωση    0, ουδέτερη δράση

καλούν σημαντικού βαθμού βραδυκαρδία σε συνθήκες η-ρεμίας.

**Λιποδιαλυτότητα:** Τα λιποδιαλυτά φάρμακα διέρχονται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και εισέρχονται στο ΚΝΣ. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. εφιάλτες), πρέπει όμως να σημειωθεί ότι σε μεγάλες μελέτες, που έδειξαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά τη χορήγηση β-αποκλειστών, χρησιμοποιήθηκαν και λιποδιαλυτά φάρμακα

**Αγγειοδιασταλτικές δράσεις:** Στους αγγειοδιασταλτικούς β-αποκλειστές ανήκουν η πινδολόλη και η ακεμπουτολόλη, που όπως αναφέρθηκε, έχουν ενδογενή συμπαθομιμητική δράση. Η σελιπρολόλη είναι ένας β-αποκλειστής που ενεργοποιεί του β2 υποδοχείς και έτσι, επίσης, προκαλεί αγγειοδιαστολή.

Η λαμπεταλόλη, φάρμακο που κυρίως χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης της κύησης ή παρεντερικά σε επείγουσες υπερτασικές καταστάσεις, αποκλείει ταυτόχρονα τους α και β υποδοχείς και έτσι προκαλεί αγγειοδιαστολή και μικρότερου βαθμού βρογχόσπασμο. Η κύρια παρενέργεια αυτού του φαρμάκου είναι η ορθοστατική υπόταση. **Η νεπιβολόλη είναι ένα ιδιαίτερα χρήσιμο φάρμακο για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου αφού άμεσα προάγει την εξαρτημένη από το ενδοθώλιο αγγειοδιαστολή διαμέσου της απελευθέρωσης του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.**

### **Β-αναστολείς και Αρτηριακή Υπέρταση**

Οι β-αναστολείς μειώνουν την καρδιακή παροχή διαμέσου της μείωσης της καρδιακής συχνότητας και της αρνητικής ινότροπης δράσης τους, αλλά αυτές οι επιδράσεις από μόνες τους δεν μπορούν να ερμηνεύσουν το αντιυπερτασικό τους αποτέλεσμα.

Στις επιπλέον δράσεις αυτών των φαρμάκων περιλαμβάνεται η μείωση της ρενίνης και η διαμέσου αυτής μείωση της αγγειοτενσίνης II.

Παρά τη μη πλήρη διασαφήνιση του τρόπου με τον οποίο οι β-αναστολείς δρουν ως αντιυπερτασικά φάρμακα, γεγονός παραμένει ότι μειώνουν σημαντικά την αρτηριακή πίεση και αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι οι β-αναστολείς όχι μόνο μειώνουν την αρτηριακή πίεση αλλά επίσης μειώνουν και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η μελέτη MRC έδειξε ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των στεφανιαίων και εγκεφαλικών επεισοδίων, ενώ άλλες μελέτες (π.χ. η μελέτη STOP) σε ηλικιωμένα άτομα έδειξαν παρόμοια ευνοϊκά αποτελέσματα. Στη μελέτη SHEP στην οποία παρατηρήθηκε μείωση των συμβαμάτων κατά 25% σε 5 έτη παρακολούθησης, η ατενολόλη (25-50mg) ήταν το δεύτερο φάρμακο που χορηγήθηκε στους ηλικιωμένους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη μετά τα διουρητικά. Στη μελέτη UKPDS περισσότεροι από 5000 υπερτασικοί με διαβήτη τύπου II ηλικίας 25-62 ετών τέθηκαν σε αγωγή με β-αναστολείς/διουρητικά ή α-MEA. Υπήρξε σαφής και παρόμοια μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των στεφανιαίων επεισοδίων και

στις δύο ομάδες των ασθενών.

Τελευταίες μελέτες που συνέκριναν τους β-αναστολείς με τους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II σε υπερτασικούς ασθενείς, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, για τα ίδια επίπεδα μείωσης της αρτηριακής πίεσης επιβραδύνουν περισσότερο την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.

### **Β-αναστολείς και καρδιακή ανεπάρκεια**

Μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1970 η θέση των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια καθοριζόταν από την επικρατούσα άποψη για το ρόλο του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιακή ανεπάρκεια: αν ένας β-αδρενεργικός αγωνιστής αυξάνει τη συσπαστικότητα αυτό θα ήταν ωφέλιμο για την ανεπαρκούς καρδιά, ενώ κάθε φάρμακο που μειώνει τη δραστηριότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων θα προκαλούσε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας εξαιτίας της προκαλούμενης μείωσης της έντασης της καρδιακής συστολής. Επομένως, β-αναστολείς δεν χορηγούνταν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Από τα μέσα της 10ετίας του '80 άρχισε να γίνεται αντιληπτό ότι η αδρενεργική υπερδραστηριότητα δεν ήταν ευεργετική για την καρδιακή ανεπάρκεια και, επομένως, θεωρήθηκε στη συνέχεια ότι η χρήση ενός β-αποκλειστή θα παρέτεινε την επιβίωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που ακολούθησαν απέδειξαν το όφελος των β-αναστολέων στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι μελέτες συμπεριέλαβαν ένα μεγάλο αριθμό ασθενών και τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν, επιπρόσθετα στη συνήθη θεραπευτική αγωγή, ήταν η μετοπρολόλη, η καρβεντιλόλη και η μπισοπρολόλη. Οι β-αναστολείς προλαμβάνουν τον αιφνίδιο θάνατο, μειώνουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, καθώς και την ανάγκη για επανειλημμένες εισαγωγές στο νοσοκομείο. Για παράδειγμα στη μελέτη CIBIS-II η χορήγηση μετοπρολόλης μείωσε κατά 32% την ολική θνησιμότητα, κατά 45% τους αιφνίδιους θανάτους και κατά 45% τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια.

Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι οι β-αναστολείς προκαλούν αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως με μείωση των διαστάσεων της αριστεράς κοιλίας, ως αποτέλεσμα του συμπαθητικού αποκλεισμού. Αυτό που πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα είναι ότι η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με πολύ μικρές δόσεις με βαθμιαία αύξηση της δόσης, παράλληλα με τη στενή παρακολούθηση του ασθενή για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σήμερα οι β-αναστολείς αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως τονίζεται στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, καθώς και του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας.

### **Β-αναστολείς και στεφανιαία νόσος**

Το 2001 οι οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας συνιστούν τη έναρξη θεραπείας με β-αναστολείς σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και τη συνέχιση της θεραπείας χωρίς διακοπή. Αυτό που πρέπει να βελτιωθεί είναι η συχνότητα χορήγησης των β-αναστολέων στην κλινική

πράξη, αφού λιγότερο από το 50% των ασθενών λαμβάνουν αγωγή σε χρόνια βάση. Οι λόγοι της απροθυμίας εκ μέρους των θεραπόντων όσον αφορά τη χορήγηση β-αναστολέων μπορεί να συσχετίζονται με: **1)** Θεώρηση ότι το όφελος από τη χορήγηση της έχει μειωθεί εξ αιτίας της εισαγωγής των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, των στατινών, των α-MEA και των επεμβάσεων επαναιμάτωσης. **2)** Ανησυχίες αναφορικά με το όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, ή υπερηλικα άτομα **3)** Παρενέργειες των φαρμάκων **4)** Την άποψη ότι τα φάρμακα δεν ωφελούν εμφραγματίες χωρίς ανάσπαση του ST. Ωστόσο, πολλές σύγχρονες μελέτες επιβεβαίωσαν το όφελος της θεραπείας, τελευταία δε η μελέτη CAPRICORN έδειξε σημαντικό όφελος σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (KE<40%).

Οι σύγχρονες οδηγίες συνιστούν έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις και προοδευτική αύξηση εντός 12 εβδομάδων. Παρά τις αρχικές επιφυλάξεις που προέρχονταν από τη εν δυνάμει τροποποίηση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς και τη διαταραχή των λιπιδαιμικών παραμέτρων (μείωση HDL χοληστερόλης και αύξηση τριγλυκεριδίων) οι β-αναστολείς πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Οι μελέτες έδειξαν ότι οι β-αναστολείς μειώνουν σημαντικά τη θνησιμότητα ανεξάρτητα από τον τύπο και τη βαρύτητα του σακχαρώδη διαβήτη.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν πρέπει επίσης να αποκλείονται του οφέλους της θεραπείας με β-αναστολείς. Υπάρ-

χουν ευρήματα από μελέτες που δείχνουν ότι η ολική θνησιμότητα μειώνεται κατά 32% σε μετεμφραγματικούς ασθενείς ηλικίας >80 ετών στους οποίους χορηγούνται β-αναστολείς.

Ο ρόλος των β-αναστολέων σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST είχε αμφισβητηθεί στο παρελθόν. Νεότερα στοιχεία όμως επιβεβαιώνουν τις ευεργετικές δράσεις και σε αυτή την υποκατηγορία των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έτσι, οι β-αναστολείς πρέπει να χορηγούνται και σε αυτή την ομάδα ασθενών, οι οποίοι είναι άτομα υψηλού κινδύνου, καθόσον είναι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν εκτεταμένη νόσο και υψηλότερο ποσοστό επανεμφράγματος.

Πολύ συχνά οι β-αναστολείς δεν χρησιμοποιούνται εξαιτίας των παρενεργειών τους (κόπωση, βραδυκαρδία, μειωμένη σεξουαλική δραστηριότητα). Όπως, όμως, φαίνεται από τις τυχαιοποιημένες μελέτες οι β-αναστολείς γίνονται καλά ανεκτοί ακόμα και σε μεγάλες δόσεις από τους μετεμφραγματικούς ασθενείς.

#### **Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις**

Δεν είναι ιδιαίτερα συχνές. Η σιμετιδίνη μειώνει την ηπατική ροή αίματος και αυξάνει τα επίπεδα των β αποκλειστών που μεταβολίζονται στο ήπαρ, όπως της προπρανολόλης. Η βεραπαμίλη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της μετοπρολόλης. Οι β αποκλειστές μειώνουν την ηπατική ροή αίματος και έτσι αυξάνουν τα επίπεδα της ξυλοκαΐνης.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι αντενδείξεις χορήγησης των β αποκλειστών.

#### **Πίνακας 2:** Αντενδείξεις χορήγησης των β-αποκλειστών

**Απόλυτες:** Σοβαρή βραδυκαρδία, τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Βαριά αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Σοβαρή κατάθλιψη

**Σχετικές:** Αγγειοσπαστική στηθάγχη, συγχορήγηση με διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη σε υψηλές δόσεις

Μέτριας βαρύτητας χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Εφιάλτες (αποφυγή προπρανολόλης), κόπωση, συγχορήγηση ψυχοφαρμάκων

Κρύα άκρα, απουσία σφύξεων, φαινόμενο Raynaud

Σε νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται η μείωση της δόσης

Σε ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να αποφεύγονται σκευάσματα που μεταβολίζονται στο ήπαρ

#### **Βιβλιογραφίες**

1. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ. 1992;304(6824):405-412
2. Paran E, Anson O, Neumann L. The effects of replacing beta-blockers with an angiotensin converting enzyme inhibitor on the quality of life of hypertensive patients. Am J Hypertens. 1999;9(12 pt 1):1206-1213
3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13
4. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet 1993;349(9049):375-380
5. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 2001;104:1577-1579

# Μη-πεπτιδικοί, μικρομοριακοί ανταγωνιστές (MMA) της Εκλυτικής Ορμόνης της Κορτικοτροπίνης (CRH):

## μία νέα ομάδα ουσιών με ενδιαφέρουσες εφαρμογές στη Θεραπευτική

**Εισαγωγή:** Η Εκλυτική Ορμόνη της Κορτικοτροπίνης (CRH) είναι ο βασικός παράγοντας ρύθμισης του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ-άξονας). Εκφράζεται σε συνθήκες έντασης (stress) κατ' εξοχήν στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και κατέχει κεντρικό ρόλο στον έλεγχο της απάντησης του οργανισμού στο stress τόσο σε νευροενδοκρινικό όσο και σε ανοσολογικό επίπεδο, αφού συμμετέχει στους μηχανισμούς ομοιόστασης

**ΑΧΙΛΛΕΑΣ  
ΓΡΑΒΑΝΗΣ**

*Εργαστήρια  
Φαρμακολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο  
Κρήτης, Ηράκλειο*

(Vale et al., 1997). Εκτός από το ΚΝΣ η CRH παράγεται σε πολλούς περιφερικούς ιστούς και συγκεκριμένα στο αναπαραγωγικό σύστημα (πλακούντας, ενδομήτριο / μυομήτριο, όρχεις, ωθήκες), στα επινεφρίδια, το έντερο, αλλά και από τα λεμφοκύτταρα. Η CRH είναι νευροπεπτίδιο 41 αμινοξέων που προκύπτει μετά από πεπτιδική διάσπαση μιας προ-ορμόνης 196 αμινοξέων. Η υποθαλαμική CRH διεγείρει την παραγωγή της κορτικοτροπίνης (ACTH) από την υπόφυση, η οποία με τη σειρά της ευοδώνει την βιοσύνθεση και έκκριση των γλυκοκορτικοστεροειδών ορμονών από το φλοιό των επινεφριδίων. Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν παλινδρομη ρύθμιση στον υποθάλαμο και στην υπόφυση και έτσι αναστέλλουν την έκλυση τόσο της υποθαλαμικής CRH, όσο και της υποφυσιακής ACTH. Η CRH δρα διαμέσου της ενεργοποίησης διαμεμβρανικών υποδοχέων, οι οποίοι συνδέονται με G-πρωτεΐνες. Έχουν περιγραφεί δύο διαφορετικοί υπότυποι υποδοχέων, οι οποίοι διαφέρουν όσον αφορά την κατανομή τους στους διάφορους ιστούς και όργανα, αλλά και όσον αφορά το φαρμακολογικό τους «profil», ο CRH-R1 και ο CRH-R2. Έχει δειχθεί ότι η CRH, δρα στον υποδοχέα της και επάγει τη δραστικότητα της αδενυλικής κυκλάσης, αυξάνοντας την παραγωγή του ενδοκυττάρου κυκλικού AMP (cAMP). Οι υποδοχείς της CRH εκφράζονται σε αρκετούς ιστούς, όπως τα επινεφρίδια, ο αμφιβληστροειδής, ο σπλήν, η καρδιά, οι σκελετικοί μύες, το δέρμα, οι ωθήκες, οι όρχεις, ο πλακούντας το ενδομήτριο και το μυομήτριο. Συνήθως οι δύο υποδοχείς CRH-R1 και CRH-R2 δεν συνυπάρχουν και αυτό το γεγονός υποδηλώνει τη συμμετοχή τους σε διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Η CRH δεσμεύεται επίσης με πολύ μεγάλη συγγένεια σε μία πλασματική πρωτεΐνη πρόσδεσης, την CRH-Binding Protein, (CRH-BP) (Behan et al., 1995). Η CRH-BP, αφού διμερισθεί, προσδένει τη CRH με αποτέλεσμα να ανταγωνίζεται τους υποδοχείς της, αφού ελέγχει τη βιοδιαθεσιμότητα της και έτσι αναστέλλει την ικανότητά της CRH να διεγείρει την έκλυση της κορτικοτροπίνης.

**Μη-πεπτιδικοί μικρομοριακοί ανταγωνιστές (MMA) της CRH:**

Τα τελευταία 10 χρόνια παρουσιάζουν μεγάλο φαρμακολογικό ενδιαφέρον ουσίες με ανταγωνιστικές δράσεις στους υποδοχείς της CRH. Και τούτο διότι η CRH έχει χαρακτηριστικά πλειοτροπικού παράγοντα, που εκφράζεται σε σημαντικό αριθμό περιοχών του ΚΝΣ, αλλά και σε πολλούς περιφερικούς ιστούς του ανοσοποιητικού και αναπαραγωγικού συστήματος. Πρόσφατα πειραματικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η CRH συμμετέχει σε σημαντικό αριθμό φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών, κυρίως σε μηχανισμούς που έχουν σχέση με το άγχος, την κατάθλιψη, τη νευρογενή ανορεξία, τη νόσο του Alzheimer, αλλά και την εξάρτηση. Επίσης η περιφερική CRH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής, ιδιαίτερα της νευρογενούς φλεγμονής, καθώς και στους μηχανισμούς που ελέγχουν την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στο ενδομήτριο κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και τη διαδικασία του τοκετού.

Η πρώτη γενιά ανταγωνιστών της CRH που αναφέρθησαν ήταν πεπτίδια. Πρόσφατα έχουν συντεθεί μικρομοριακοί μη πεπτιδικοί ανταγωνιστές (MMA) που ήδη ελέγχονται σε προ-κλινικές και κλινικές μελέτες (Betancur et al., 1997). Οι MMA της CRH είναι ασθενώς αλκαλικά μόρια με χαμηλό μοριακό βάρος, δύο χαρακτηριστικά που θεωρούνται σημαντικά για φάρμακα με στόχο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Χημική συγγένεια της τάξης των nM αναφέρεται σε in vitro πειράματα για τις περισσότερες από αυτές τις ενώσεις (Keller et al., 2000). Οι MMA της CRH παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τους πεπτιδικούς ανταγωνιστές της CRH, καθόσον είναι υψηλής ανθεκτικότητας στην βιο-αποδόμηση και άρα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, έχουν μικρά μοριακά βάρη και επομένως κοστίζουν λιγότερο, ενώ διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία διαταραχών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Από το 1991 που δημοσιεύθηκε η πρώτη μη-πεπτιδική ένωση με ιδιότητες ανταγωνιστή της CRH, η βιβλιογραφία που περιλαμβάνει τις ευρεσιτεχνίες ουσιών με παρόμοια χαρακτηριστικά αυξάνει διαρκώς με εντυπωσιακούς ρυθμούς (McCarthy et al., 1999). Μια σειρά ενώσεων-ανταγωνιστών, κυρίως με δομές πυραζολινών, πυριμιδινών, πυριδινών και θειοδιαζολών, που παρουσιάζουν υψηλή χημική συγγένεια και επιλεκτικότητα για τους CRH υποδοχείς έχουν συντεθεί προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία νοσημάτων που συσχετίζονται με την CRH. Οι χημικές δομές που παρουσιάζονται ανήκουν σε τρεις διαφορετικές δομικές κατηγορίες. Οι διαφορές

τους αναφέρονται στις υποκαταστάσεις και εισαγωγές ή αποχωρήσεις ετεροατόμων έξω από τον κεντρικό πυρήνα της ένωσης. Το κοινό δομικό χαρακτηριστικό σε όλες τις κατηγορίες ενώσεων είναι ένας 2,4 διϋποκατεστημένος ή 2,4,6 τριϋποκατεστημένος φαινολικός δακτύλιος.

**Άγχος / Κατάθλιψη:** Στα θηλαστικά, η απάντηση στο stress πραγματοποιείται διαμέσου του ΥΥΕ-άξονα (Negrao et al, 2000). Κατά τη διάρκεια του stress, η σύνθεση της CRH στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου αυξάνεται. Έχει βρεθεί ότι όταν η CRH εγχέεται στον εγκέφαλο, ενεργοποιείται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ενώ το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα καταστέλλεται με αποτέλεσμα ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ανορεξία, δράσεις που δεν παρατηρούνται μετά τη χορήγηση περιφερικού CRH. Σε υψηλές δόσεις η CRH προκαλεί άγχος, φόβο και συμπτώματα κατάθλιψης, ενώ αυξάνει τη δραστηριότητα του νοραδρενεργικού συστήματος του εγκεφάλου, που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του άγχους (Arborelius et al., 1999). Μεγάλος επίσης αριθμός μελετών αναφέρεται στην υπερδραστηριότητα του ΥΥΕ-άξονα σε καταθλιπτικούς ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης στο πλάσμα. Οι μηχανισμοί που πιθανόν ενεργοποιούνται απορρυθμίζουν τους υποδοχείς της CRH και αυξάνουν την έκλυση του υποθαλαμικού CRH. Τα ανωτέρω φαινόμενα παρατηρούνται σε ασθενείς με οξεία κατάθλιψη, που εμφανίζουν τάσεις αυτοκτονίας και όχι σε ηπιότερες μορφές κατάθλιψης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της CRH γίνονται φυσιολογικές μετά τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών ουσιών σε αυτούς τους ασθενείς. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η CRH υπερεκκρίνεται τόσο στον υποθάλαμο, όσο και σε εξωυποθαλαμικές περιοχές, με αποτέλεσμα υπερδραστηριότητα του ΥΥΕ-άξονα και αύξηση της CRH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Αυτή η αύξηση θεωρείται ότι συμμετέχει σε μερικά από τα συμπτώματα συμπεριφοράς των καταθλιπτικών ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας, της ανορεξίας, της μειωμένης γενετήσιας ορμής, καθώς και των ψυχολογικών διακυμάνσεων. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους επίμυες και τους πιθήκους. Σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της CRH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού παρατηρούνται και σε ασθενείς με άγχος. Προκλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η CRH ενέχει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία νοσημάτων που συσχετίζονται με το άγχος. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι οι ανταγωνιστές της CRH θα αποτελέσουν ένα νέο και αποτελεσματικό είδος αντικαταθλιπτικών και αγχολυτικών φαρμάκων (Holsboer et al., 1999). Η αγχολυτική και αντικαταθλιπτική δραστηριότητα των MMA της CRH έχει κατ' αρχάς ελεγχθεί σε πειραματικά μοντέλα αυτών των δύο καταστάσεων. Ο ανταγωνιστής CP-154526 έχει αποδώσει σαφή αγχολυτική δράση σε μία σειρά πειραματικών μοντέλων στον επίμυ και σε σύγκριση με δραστικά και καταξιωμένα αγχολυτικά φαίνεται να έχει ισχυρότερη αγχολυτική δράση. Ο CP-154526 έχει να επιδείξει επίσης ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση σε μία σειρά ανάλογων πειραματικών δεδομένων στον επίμυ (McCarthy et al., 1999). Αντίστοιχες δράσεις περιγράφηκαν και σε in vivo χορήγηση ενός άλλου ανταγωνιστή της CRH, την ανταλαρμίνη. Τα προκλινικά και πειραματικά αυτά δεδομένα έρχονται να επιβεβαιώσουν και τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών δοκιμασιών. Πράγματι η χορήγηση του ανταγωνιστή υδατοδιαλυτού πυρρολοπυριμιδινικού R121919 σε 20 ασθενείς με ενδογενή κατάθλιψη οδήγησε σε σαφή ε-

λάττωση των παραμέτρων του άγχους και της κατάθλιψης.

Άλλες μελέτες έδειξαν το σημαντικό ρόλο της CRH και του υποδοχέα CRH-R1 στην εμφάνιση των συμπτωμάτων που συνοδεύουν την αποχή (withdrawn) από τη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών. Αφού ο υποδοχέας CRH-R1 είναι σημαντικός στόχος για την ανάπτυξη θεραπευτικών μεθόδων για την απεξάρτηση, έχει πρόσφατα προταθεί η χρησιμότητα των MMA της CRH για την αντιμετώπιση των περιπτώσεων επανάκαμψης στη χρήση ναρκωτικών σε εξαρτημένα άτομα που εκτίθενται σε ιδιαίτερα στρεσογόνο περιβάλλον (McCarthy et al., 1999).

**Εκφυλιστικές νόσοι του ΚΝΣ (Alzheimer):** Στην νόσο του Alzheimer παρατηρούνται μειωμένες συγκεντρώσεις της CRH στο πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο τμήμα του υποθαλάμου και αύξηση των υποδοχέων της CRH, με αποτέλεσμα δυσλειτουργία του ΥΥΕ-άξονα και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Επίσης, ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν προσδιορίσει διαταραχές στην έκφραση της CRH στον αμυγδαλοειδή πυρήνα. Παράλληλα στις πλέον σοβαρές μορφές της νόσου μειώνονται και οι συγκεντρώσεις της CRH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Μείωση στις συγκεντρώσεις της CRH έχει αναφερθεί σε πρώιμα στάδια της νόσου, όταν εκλείπουν ακόμη τα στοιχεία δυσλειτουργίας της σκέψης και του συλλογισμού. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χρήση MMA ανταγωνιστή της CRH αυξάνει τα ποσοστά της εκλυόμενης CRH. Έτσι, φαίνεται ότι ο υποδοχέας CRH-R1 εμπλέκεται στη λειτουργία του CRH/ACTH συστήματος (McCarthy et al., 1999).

**Φλεγμονή / Νευρογενής φλεγμονή:** Στη φλεγμονή το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται και διεγείρει τον ΥΥΕ-άξονα, με αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης. Σε κεντρικό επίπεδο η CRH εμφανίζεται να έχει αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές ιδιότητες. Όπως και στις περιπτώσεις stress, η CRH καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα έμμεσα διαμέσου μηχανισμών του συμπαθητικού συστήματος, αλλά και διαμέσου των τελικών προϊόντων του ΥΥΕ άξονα, των γλυκοκορτικοειδών. Εντούτοις η περιφερική CRH έχει άμεσο ρόλο στις διαδικασίες της φλεγμονώδους αντίδρασης, δρώντας ως προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη (Karalis et al, 1997). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την παρουσία των μεταγραφημάτων (mRNA) του CRH και των CRH-υποδοχέων στο φλεγμένοντα ιστό. Σε in vivo πειράματα, ο μη-πепτιδικός ανταγωνιστής ανταλαρμίνη προκάλεσε σημαντική αναστολή της δερματικής φλεγμονής στον επίμυ. Η ανταλαρμίνη, καθώς και άλλες ανάλογες ενώσεις ανταγωνιστές της CRH, έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε αρκετές μορφές φλεγμονής. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν για την εφαρμογή των MMA ανταγωνιστών της CRH στη θεραπεία δερματικών νοσημάτων που συσχετίζονται με το stress, όπως η νευρογενής δερματίτιδα και το έκζεμα, η ψωρίαση κ.λ.π. (Karalis et al., 1997).

**Αναπαραγωγή : Αναστολή της Εμφύτευσης της Βλαστοκύστης / Πρόωρος τοκετός:** Τα ενδομητρία επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν το γονίδιο της CRH, ενώ συνθέτουν και εκλύουν το τελικό βιοδραστικό πεπτιδικό προϊόν (Makrigiannakis et al, 1995). Η έκφραση της ενδομητρίκής CRH τελεί υπό τον έλεγχο των στεροειδών ορμονών, των προστανοειδών και των ιντερλευκινών. Λαμβάνοντας υπόψη τις ανοσολογικές ιδιότητες της περιφερικής

CRH και τη συμμετοχή της στην αντίδραση της φλεγμονής, θεωρείται ότι η ενδομητρική CRH συμμετέχει σε βασικά φαινόμενα της φυσιολογίας της αναπαραγωγής που λαμβάνουν χώρα στα πρώτα στάδια της κύησης και έχουν ανοσολογικά/φλεγμονώδη χαρακτηριστικά, όπως η διαφοροποίηση των στρωματικών ενδομητρικών κυττάρων σε φθαρτό και η εμφύτευση της βλαστοκύστης. Τα ανωτέρω ευρήματα έχουν αποτελέσει το θεωρητικό υπόβαθρο για την πιθανή εφαρμογή των MMA της CRH ως μη-στεροειδείς αναστολείς της εγκυμοσύνης κατά τα πολύ πρώιμα στάδια της. Η ενδιαφέρουσα αυτή προοπτική ενισχύεται και από πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι στον επίμυ ο ανταγωνιστής της CRH ανταλαρμίνη αναστέλλει επιτυχώς την εμφύτευση της βλαστοκύστης (Gravanis et al., 2001).

Ο πλακούντας αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής CRH στην κυκλοφορία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Gravanis et al., 2001). Αντίθετα με τον υποθάλαμο, στον πλακούντα τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την έκφραση της CRH, ενώ η προγεστερόνη την αναστέλλει. Η πλακουντιακή CRH πιθανά συμμετέχει στη συστηματική ρύθμιση του ΥΥΕ-άξονα της μητέρας στις ανάγκες της εγκυμοσύνης ή στην ανάπτυξη της εμβρυϊκής ζωής των επινεφριδίων του κυήματος. Άλλη σημαντική λειτουργία της CRH είναι η συμμετοχή της στη διευκόλυνση του τοκετού, αφού ρυθμίζει τις συσπάσεις του μωμητρίου, διαμέσου της αύξησης των προσταγλανδινών και της ευαισθητοποίησης του μωμητρίου στην ωκυτοκίνη. Έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι ο ανταγωνιστής της CRH ανταλαρμίνη καθυστερεί τη διαδικασία του

τοκετού στο πρόβατο (Chan et al., 1998). Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις της CRH τόσο στην τροφοβλάστη όσο και στο περιφερικό αίμα ασθενών με πρόωρο τοκετό ή προεκλαμψία (Leung et al., 1999). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν μία πιθανή χρησιμότητα των MMA της CRH στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού.

**Τοξικότητα των MMA ανταγωνιστών της CRH:** Οι πιθανές μη-ειδικές, δευτερογενείς δράσεις των MMA της CRH έχουν αποτελέσει το αντικείμενο πρόσφατων μελετών. Οι μελέτες αυτές καθίστανται επιτακτικές, αφού τα ανωτέρω μόρια έχουν σημαντικές πιθανότητες χρόνιας χορήγησης, ιδιαίτερα για τη θεραπεία του άγχους και της κατάθλιψης. Τα βασικά συστήματα τα οποία διερευνήθηκαν ήταν ο Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδιακός άξονας, το βάρος του σώματος και ο μεταβολισμός. Η χορήγηση έως και 20 mg/kg ανταλαρμίνης στον επίμυ είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση της συγκέντρωσης της ACTH και της κορτικοστερόνης του πλάσματος ενώ δεν επηρέασε σημαντικά την συγκέντρωση της γλυκόζης, της λεπτίνης αλλά και του συνολικού σωματικού βάρους (Bornstein et al., 1998). Η επίδραση στον ΥΥΑ ήταν εμφανής, αλλά ήταν μικρού βαθμού και παροδική. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μετά τη χορήγηση ενός άλλου ανταγωνιστή, του NBI 27914. Συμπερασματικά οι MMA της CRH δεν φαίνεται να επηρεάζουν την μεταβολική και ενεργειακή ισορροπία, ενώ αναστέλλουν πρόσκαιρα τον φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία.

## References

- Arborelius L, Owens M J, Plotsky P M, Nemeroff C B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 1999,160:1-12
- Behan D, DeSouza E, Lowry P, Potter E, Sawchenko P, Vale W Corticotropin releasing factor (CRF) binding protein: A novel regulator of CRF and related peptides. *Front Neuroendocrinol* 1995, 16:362-382
- Betancur C, Azzi M, Rostene W. Nonpeptide antagonists of neuropeptide receptors: tools for research and therapy. *TiPS*, 1997,18:372-386
- Bornstein SR, Webster EL, Torpy DJ, Richman SJ, Mitsiades N, Igel M, Lewis DB, Rice KC, Joost HG, Tsokos M, Chrousos GP. Chronic effects of a nonpeptide corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary-adrenal function, body weight, and metabolic regulation. *Endocrinology* 1998,139:1546-155
- Chan EC, Falconer J, Madsen G, Rice KC, Webster EL, Chrousos GP, Smith R A corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist delays parturition in sheep. *Endocrinology* 1998, 139:3357-3360
- Gravanis A, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Margioris A. Endometrial and Myometrial Corticotropin Releasing Hormone (CRH) : its regulation and possible roles. *Peptides*, 2001,22:785-793
- Holsboer F. The rationale for CRH receptor antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 1999, 33:181-214
- Karalis K, Muglia LJ, Bae D, Hilderbrand H, Majzoub JA CRH and the immune system. *J Neuroimmunol* 1997, 72:131-136
- Keller P, Lynette Elfick, Garner J, Morgan J, McCluskey A. Corticotropin releasing hormone: Therapeutic implications and medicinal chemistry developments. *Biorg Med Chem* 2000, 8:12131223
- Leung TN, Chung TK, Madsen G, McLean M, Chang AM, Smith R Elevated mid-trimester maternal corticotrophin-releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, 106:1041-1046
- Makrigiannakis A, Zoumakis E, Margioris A, Theodoropoulos P, Stourmaras C, Gravanis A. The Corticotropin-Releasing Hormone in normal and tumoral epithelial cells of human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995,80:185-189
- McCarthy J R, Heinrichs S C, Grigoriadis D E. Recent Advances with the CRH-R1 Receptor: Design of Small Molecule Inhibitors, Receptor Subtypes and Clinical Indications. *Curr Pharmaceutic Des*, 1999,5:289-315
- Negrão AB, Deuster PA, Gold PW, Singh A, Chrousos GP. Individual reactivity and physiology of the stress response. *Biomed Pharmacother*. 2000,54:122-128.
- Vale W, Vaughan J, Perrin M. Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Family of Ligands and Their Receptors. *The Endocrinologist*, 1997,7:3S-9S



Ε Π Ι Τ Ρ Ο Π Η  
Φ Α Ρ Μ Α Κ Ο Ε Π Α Γ Ρ Υ Π Η Σ Η Σ

## Τα νέα της ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΗΣΗΣ

### Στεφανιαία ενδοπρόθεση (Stent) Cypher™ και θρόμβωση

Η θρόμβωση είναι μια σπάνια επιπλοκή οποιασδήποτε επέμβασης αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων με ενδοπρόθεση.

Στις κλινικές δοκιμές για την ενδοπρόθεση Cypher™ που έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη, το ποσοστό της θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης Cypher™ είναι ανάλογο με αυτό των μη επικαλυμμένων μεταλλικών ενδοπροθέσεων.

Σύμφωνα με τις μέχρι τώρα αναφορές, οι παράγοντες που επηρεάζουν το ποσοστό θρόμβωσης μπορεί να περιλαμβάνουν την αποτυχία επαρκούς τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης (λόγω της μη πλήρους έκπτυξης) ή τη μη επαρκή χρήση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Επιπλέον έχει γνωστοποιηθεί στην εταιρεία Johnson & Johnson ότι μερικοί επεμβατικοί καρδιολόγοι υπερεκπύσουν μικρές ενδοπροθέσεις, ώστε να τις χρησιμοποιήσουν σε αγγεία μεγαλύτερης διαμέτρου.

**Η υπερέκπτυξη των ενδοπροθέσεων πέρα από την κανονισμένη διάμετρό τους μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την έκβαση και για αυτό το λόγο δεν συνιστάται.**

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης που περιλαμβάνονται στο ένθετο της συσκευασίας.

• *Επιλογή του κατάλληλου μεγέθους ενδοπρόθεσης*

Το μέγεθος της ενδοπρόθεσης πρέπει να ταιριάζει όσο το δυνατό περισσότερο με τη διάμετρο του αγγείου αναφοράς. Οι ενδοπροθέσεις Cypher™ με διάμετρο 2.5mm και 3.0mm είναι βασισμένες σε ένα σχεδιασμό 6 κελιών, ενώ η ενδοπρόθεση Cypher™ με διάμετρο 3.5mm βασίζεται σε ένα σχεδιασμό 7 κελιών.

Η χρήση της ενδοπρόθεσης Cypher™ σε αγγείο μεγαλύτερης διαμέτρου από την καθορισμένη διάμετρο της ενδοπρόθεσης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα αποτελέσματα της ενδοπρόθεσης. Δεν συνιστάται η χρήση μικρής ενδοπρόθεσης για μεγάλα αγγεία.

• *Επιλογή κατάλληλων ασθενών*

Η ενδοπρόθεση Cypher™ ενδείκνυται για τη βελτίωση της διαμέτρου του αυλού των στεφανιαίων σε ασθενείς με συμπτωματική ισχαιμική νόσο εξαιτίας ευδιάκριτων de novo βλαβών  $\leq 30\text{mm}$  σε στεφανιαίες αρτηρίες. Η ενδοπρόθεση Cypher™ δεν έχει ένδειξη για τη θεραπεία της επαναστένωσης ούτε έχει αξιολογηθεί επαρκώς σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε βλάβες μοσχευμάτων της σαφηνούς ή σε βλάβες σε διχασμό αγγείων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της

ενδοπρόθεσης Cypher™ δεν έχει εδραιωθεί για αυτές τις περιπτώσεις.

- Χρήση επαρκούς αντιαμοπεταλιακής αγωγής

Κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση πλήρους αντιαμοπεταλιακής αγωγής, η οποία συμπεριλαμβάνει την κατάλληλη δόση φόρτισης ή τη χορήγηση αγωγής για επαρκές χρονικό διάστημα πριν την επέμβαση.

- Χρήση της καταλληλότερης τεχνικής για την έκπτυξη της ενδοπρόθεσης.

Η ενδοπρόθεση πρέπει να έχει εκπτυχθεί πλήρως και να βρίσκεται σε επαφή με το αγγειακό τοίχωμα. Επίσης, η ελλιπής εναπόθεση της ενδοπρόθεσης (εξαιτίας μη επαρκούς έκπτυξης) αποτελεί παράγοντα που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης σε οποιαδήποτε στεφανιαία ενδοπρόθεση. Η ενδοπρόθεση Cypher™ δεν είναι εγκεκριμένη για χρήση χωρίς προδιαστολή. Το μήκος της προδιαστολής (προδιάταση της βλάβης με ένα καθετήρα διαδερμικής ενδοαυλικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής PTCA) πρέπει να είναι περιορισμένο για να αποφευχθεί ο τραυματισμός του αγγείου έξω από τα όρια της ενδοπρόθεσης Cypher™ μετά την έκπτυξη.

### **Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) και εμφάνιση καρκίνου του μαστού**

Σημαντικές πληροφορίες για τους μακροχρόνιους κινδύνους της HRT δημοσιεύτηκαν τον **Ιούλιο του 2002**, σύμφωνα με τα πρώτα συμπεράσματα της μελέτης Women's Health Initiative (WHI). Η μελέτη αυτή περιλάμβανε νέες πληροφορίες όσον αφορά τη στεφανιαία νόσο, το εγκεφαλικό επεισόδιο και τον καρκίνο των ωοθηκών. Στις 9 Αυγούστου 2003 δημοσιεύθηκαν στο Lancet τα αποτελέσματα της μελέτης

MWS (Million Women Study), που έγινε στο Ην. Βασίλειο.

Αυτή η μελέτη εξέτασε την επίδραση της «θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης» και της tibolone στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σχεδόν σε ένα εκατομμύριο γυναίκες που βρίσκονταν σε εμμηνόπαυση.

Ανάλογα αποτελέσματα είχαν δημοσιευθεί πρόσφατα στο JAMA .

- Επιβεβαιώθηκε η μέχρι σήμερα γνωστή μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά τη χρήση προϊόντων που περιέχουν **μόνο οιστρογόνα**.

- Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά τη χρήση «θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης» που περιέχει **συνδυασμό οιστρογόνου και προγεσταγόνου** (συνεχείς και διαδοχικές θεραπευτικές αγωγές) είναι **σημαντικά υψηλότερος** σε σχέση με τη θεραπεία με οιστρογόνο μόνο.

- Το Tibolone επίσης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά σε μικρότερη έκταση από τη θεραπεία με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεσταγόνου.

- Η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού γίνεται εμφανής μέσα σε 1-2 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας, ανεξάρτητα από τον τύπο της θεραπείας που χρησιμοποιείται

- Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αρχίζει να μειώνεται όταν η θεραπεία σταματήσει και μέσα σε 5 χρόνια φθάνει στο ίδιο επίπεδο με αυτό των γυναικών που δεν έχουν λάβει ποτέ «θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης»

► Οι γυναίκες πρέπει να είναι ενημερωμένες για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης

καρκίνου του μαστού, καθώς και των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών.

- ▶ Οι γυναίκες που λαμβάνουν «θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης» πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά (1-2 φορές το χρόνο), για τη συνέχιση της χρήσης.
- ▶ Στην περίπτωση θεραπείας με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεσταγόνου τα οφέλη του μικρότερου κινδύνου εμφάνισης διαταραχών του ενδομητρίου, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου, πρέπει να σταθμίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομήτριου με το Tibolone δεν είναι γνωστός.

Υπενθυμίζεται ότι σε γυναίκες που έχουν υποστεί **υστεροεκτομία χορηγείται μόνο οιστρογόνο**, ενώ σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστεροεκτομία, η απόφαση χορήγησης πρέπει να γίνεται ανά περίπτωση και το όφελος από το μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου πρέπει να συνεκτιμάται με το αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

### **Nimesulide (Mesulid)**

#### **Σημαντικές πληροφορίες μετά από πανευρωπαϊκή αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους/κινδύνου**

Η νιμεσουλίδη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Η πρώτη κυκλοφορία έγινε στην Ιταλία το 1985 και έκτοτε έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, που κυμαίνονται από ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έως ηπατική ανεπάρκεια.

Με βάση αυτές τις ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες, δύο Κράτη-Μέλη (Φινλανδία και Ισπανία) διέκοψαν την κυκλοφορία της νιμεσουλίδης το Μάρτιο και το

Μάιο του 2002 αντίστοιχα.

Τον Απρίλιο του 2002, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων της Φινλανδίας ζήτησε επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη, λαμβάνοντας υπόψη την τοξικότητα στο ήπαρ.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Εγκρίσεων Φαρμακευτικών Προϊόντων (CPMP), μετά από εξέταση όλων των διαθέσιμων στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους /κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστηματική και τοπική χρήση είναι ευνοϊκή. Από την ανωτέρω ανασκόπηση, η συχνότητα σοβαρών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη νιμεσουλίδη θεωρείται πολύ σπάνια. Η συνολική ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν με τη νιμεσουλίδη έδειξε ότι, αν και σπάνια, η νιμεσουλίδη συσχετίζεται με περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης και δεν κατέστη δυνατόν να αναγνωρισθούν ειδικοί παράγοντες κινδύνου.

Ως εκ τούτου:

Αντενδείκνυται η χρήση νιμεσουλίδης στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, κατά την περίοδο της γαλουχίας και σε ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συμβατά με ηπατική βλάβη ή σε ασθενείς που εμφανίζουν παθολογικές τιμές στις δοκιμασίες λειτουργίας του ήπατος πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.

Αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτίθενται στη νιμεσουλίδη.

Η συγχορήγηση με άλλα γνωστά ηπατοτοξικά φάρμακα και η κατάχρηση οινοπνεύματος πρέπει να αποφεύγονται.

Η μέγιστη ημερήσια δοσολογία της νιμεσουλίδης πρέπει να είναι 100 mg δύο φορές την

ημέρα, λαμβανομένη από του στόματος και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι η μικρότερη δυνατή ανάλογα με τις απαιτήσεις της κλινικής κατάστασης του ασθενούς

### **Τελιθρομυκίνη (Ketek) σε ασθενείς με μυασθένεια Gravis**

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν η τελιθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με μυασθένεια gravis, μια σπάνια αυτοάνοση νόσο. Η τελιθρομυκίνη (Ketek) είναι το πρώτο μέλος των κετολιδών, μιας νέας ομάδας αντιμικροβιακών παραγόντων. Στην Ευρώπη εγκρίθηκε τον Ιούλιο του 2001 για τη θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος: της πνευμονίας της κοινότητας, της οξείας έξαρσης της χρόνιας βρογχίτιδας, της οξείας παραρινοκολπίτιδας και της αμυγδαλίτιδας/ φαρυγγίτιδας. Υπήρξαν πρόσφατες αναφορές έξαρσης της μυασθένειας gravis, συμπεριλαμβανομένης μιας αναφοράς με μοιραία κατάληξη, σε ασθενείς με διαγνωσμένη μυασθένεια gravis που ελάμβαναν τελιθρομυκίνη για τη θεραπεία λοιμώξεων του αναπνευστικού. Έξαρση της μυϊκής αδυναμίας, δύσπνοια ή σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια εμφανίσθηκαν λίγες ώρες μετά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου. Ο μηχανισμός αυτής της έξαρσης παραμένει άγνωστος. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με

μυασθένεια gravis μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Σε περίπτωση έξαρσης των συμπτωμάτων, το Ketek πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί υποστηρικτική αγωγή

Έχουν αναφερθεί εξάρσεις της μυασθένειας gravis με άλλα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων των αμινογλυκοσιδών, των μακρολιδίων και μερικών φθοριοκινολονών.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά δυνητικά απειλητικών για τη ζωή εξάρσεων της μυασθένειας gravis σε ασθενείς με μυασθένεια gravis που βρίσκονται σε αγωγή με τελιθρομυκίνη.

### **Η τελιθρομυκίνη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με μυασθένεια, εκτός και αν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.**

Όταν αρχίζει η θεραπεία με τελιθρομυκίνη, οι ασθενείς με μυασθένεια gravis πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Πρέπει να ενημερωθούν οι ασθενείς με μυασθένεια gravis που λαμβάνουν τελιθρομυκίνη ότι πρέπει να ζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια, αν διαπιστώσουν επιδείνωση της κατάστασής τους.

Αν εμφανισθούν συμπτώματα έξαρσης της νόσου, πρέπει να ληφθούν επαρκή υποστηρικτικά μέτρα και η θεραπεία με τελιθρομυκίνη πρέπει να διακοπεί.

# Ορμονική Θεραπεία Υποκατάστασης

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση, η οποία αποτελεί ένα φυσιολογικό γεγονός στη ζωή της γυναίκας, είναι επακόλουθη της απώλειας της ωοθυλακικής λειτουργίας. Η διάγνωση της εμμηνόπαυσης γίνεται αναδρομικά, μετά τη συμπλήρωση ενός χρόνου αμηνόρροιας, ενώ η χρονική περίοδος πριν την εμμηνόπαυση ονομάζεται κλιμακτήριος. Η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης, η οποία σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας, είναι περίπου τα 52 έτη, ενώ ο αναμενόμενος μέσος όρος ζωής των γυναικών είναι τα 79.7 έτη. Επομένως, οι γυναίκες περνούν το 1/3 της ζωής τους σε εμμηνόπαυση. Από κλινικής άποψης, η εμμηνόπαυση είναι σημαντική, διότι στα 2/3 περίπου των γυναικών η ελάττωση των επιπέδων των ωοθηκικών στεροειδών οδηγεί σε συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής και αυξάνει τον κίνδυνο για οστεοπόρωση. Αν και η εμμηνόπαυση παρατηρείται σε όλο και νεότερη ηλικία κατά τους τελευταίους αιώνες, πιθανά εξαιτίας της βελτίωσης της διατροφής, η ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης έχει μείνει σχετικά σταθερή. Ωστόσο, οι καπνίστριες εισέρχονται στην εμμηνόπαυση κατά μέσο όρο 2 χρόνια νωρίτερα από τις μη καπνίστριες. Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομία έχουν επίσης αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν νωρίτερα εμμηνόπαυση, έστω κι αν διατηρηθούν οι ωοθήκες. Περίπου το 1% των γυναικών αναπτύσσει ωοθηκική ανεπάρκεια πριν από τα 40 έτη (πρόωρη εμμηνόπαυση ή πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια). Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που συνδέονται με την απώλεια των ωοθηκικών στεροειδών μπορούν να ελαττωθούν με τη χρήση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ), η οποία συνδέεται με αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Τα οφέλη από την ΟΘΥ περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων (εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις), την πρόληψη και αντιμετώπιση της απώλειας οστικής μάζας, την προστασία έναντι της ατροφίας του ουρογεννητικού συστήματος και πιθανώς την πρόληψη της άνοιας. Επιπλέον υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα που δείχνουν ότι γυναίκες που ακολουθούν οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να εμφανίζουν ελαττωμένο κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου, για απώλεια οδόντων με την αύξηση της ηλικίας και πιθανώς για εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα της ΟΘΥ πρέπει να σταθμισθούν έναντι των πιθανών κινδύνων της μακροχρόνιας ΟΘΥ, όπως είναι η αύξηση του καρκίνου του μαστού, η αύξηση των καρδιοαγγειακών νοσημάτων και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες στη μεγάλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη Women's Health Initiative.

## ΑΝΤΩΝΗΣ ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΑΚΗΣ

Μαιευτική και  
Γυναικολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Κρήτης

μάτων. Οι θεραπείες που στοχεύουν στα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα, όπως οι εξάψεις, είναι συχνά βραχυχρόνιες. Οι θεραπείες όμως που στοχεύουν σε άλλες ενδείξεις, όπως η πρόληψη ή η θεραπεία της οστεοπόρωσης, πρέπει να είναι μακροχρόνιες. Η ΟΘΥ σε γυναίκες που διατηρούν τη μήτρα τους συνίσταται σε συνδυασμό ενός οιστρογόνου με ένα προγεσταγόνο που χορηγούνται ως κυκλικά ή συνεχή συνδυασμένα σχήματα. Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομία, η θεραπεία υποκατάστασης δίδεται χωρίς την προσθήκη προγεσταγόνου.

## ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ Ι. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΑ. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Τα οιστρογόνα είναι είτε φυσικές ορμόνες ή συνθετικές στεροειδείς ή μη στεροειδείς ορμόνες με οιστρογονική δραστηριότητα. Τα οιστρογόνα μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα, διαδερμικά (αυτοκόλλητα, κρέμα ή γέλη), κολλικά (κρέμες, δισκία, δακτύλιοι), ενδομυϊκά ή σε μορφή υποδορίων εμφυτευμάτων. Υπάρχει επίσης ρινική μορφή οιστραδιόλης, η οποία κυκλοφόρησε πρόσφατα. Έτσι, η επιλογή του συγκεκριμένου οιστρογόνου (σκευάσματος, οδού χορήγησης και μεθόδου) πρέπει να γίνεται σε

## ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Στόχοι της ΟΘΥ είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η αντιμετώπιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτω-

συνεννόηση με τη γυναίκα και με τρόπο τέτοιο ώστε να διασφαλίζεται η αποδοχή της θεραπείας και να ενισχύεται η συμμόρφωση σε αυτήν. Γενικά, οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες οδοί χορήγησης είναι η από το στόμα και η διαδερμική. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι κάποια οιστρογονική ένωση είναι αποτελεσματικότερη από άλλες όσον αφορά την ανακούφιση από τα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα και την πρόληψη ή τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

**Από το στόματος χορήγηση οιστρογόνων.** Από του στόματος σκευάσματα συζευγμένων οιστρογόνων είναι διαθέσιμα εδώ και περισσότερα από 50 χρόνια. Τα συζευγμένα οιστρογόνα παρασκευάζονται από ούρα εγκύων φερόδων και αποτελούνται από θεική οιστρόνη (50-60%) και άλλα ήπια οιστρογόνα, όπως equilin και 17α-dihydroequilin. Η οιστραδιόλη αποτελεί την κύρια και ενεργότερη μορφή ενδογενών οιστρογόνων. Μια μικρονιζέ μορφή οιστραδιόλης απορροφάται εύκολα από το λεπτό έντερο. Χορηγούμενη από το στόμα, η οιστραδιόλη μεταβολίζεται από τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ (first pass effect) και τελικά μόνο το 10% της αρχικής ποσότητας φθάνει στην κυκλοφορία ως ελεύθερη οιστραδιόλη. Μεγάλο ποσοστό της οιστραδιόλης μετατρέπεται εξαιτίας του μεταβολισμού της στο έντερο και στο ήπαρ στη λιγότερο δραστική οιστρόνη. Έτσι, η μέτρηση της οιστραδιόλης του ορού δεν χρησιμεύει για την παρακολούθηση της από του στόματος οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης. Οι κύριοι μεταβολίτες της μικρονιζέ οιστραδιόλης είναι η οιστρόνη και η θεική οιστρόνη. Έτσι, χορήγηση οιστραδιόλης από το στόμα οδη-

γεί σε συγκεντρώσεις οιστρονής 3-6 φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες της οιστραδιόλης. Η αιθυλοιστραδιόλη είναι ημισυνθετικό οιστρογόνο υψηλής δραστηριότητας, το οποίο παρουσιάζει παρόμοια δραστηριότητα όταν χορηγείται από το στόμα ή παρεντερικά. Τα από του στόματος χορηγούμενα οιστρογόνα διεγείρουν τη σύνθεση ηπατικών πρωτεϊνών και αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοφορούσης φυλοσύνδετης σφαιρίνης (SHBG), η οποία με τη σειρά της μπορεί να καταστέλλει τη βιοδιαθεσιμότητα των ανδρογόνων και οιστρογόνων.

**Η παρεντερική χορήγηση οιστρογόνων** παρακάμπτει τον γαστρεντερικό σωλήνα και αποφεύγει έτσι το μεταβολισμό από το ήπαρ. Η παρεντερική χορήγηση οιστρογόνων οδηγεί σε μία περισσότερο φυσιολογική αναλογία οιστραδιόλης:οιστρονής (οιστραδιόλη>οιστρόνη), **όπως αυτή παρατηρείται στη φυσιολογική προεμμηνοπαυσιακή κατάσταση. Γυναίκες με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ή σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας είναι πιθανό να ωφεληθούν από την παρεντερική θεραπεία.** Η διαδερμική χορήγηση μοιράζεται τα πλεονεκτήματα των άλλων παρεντερικών οδών. Επιπλέον, τα διαδερμικά συστήματα έχουν το πλεονέκτημα της απόδοσης οιστραδιόλης στη γενική φλεβική κυκλοφορία σε συνεχή ρυθμό. Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής παρατηρούνται στο 10% των γυναικών που χρησιμοποιούν αυτοκόλλητα μακράς διάρκειας (με βάση το οινόπνευμα). Τα νεότερα συστήματα matrix (οιστρογόνο σε κολλητική ουσία) γίνονται γενικά καλύτερα ανεκτά και μόνο 5% των γυναικών αναφέρουν δερματικές αντιδράσεις. Η συχνότητα εμφάνισης δερματικού ερεθισμού μειώνεται όταν η θέση εφαρμογής εναλλάσσεται. Τα δερματικά **σκευάσματα υπό μορφή κρέμας ή αλοιφής** είναι εύκολα στη χρήση, η απορρόφηση όμως της δραστικής ουσίας συχνά ποικίλλει.

Τα **σφαιρίδια οιστραδιόλης** (ενθέματα) περιέχουν καθαρή κρυσταλλική 17 β-οιστραδιόλη και διατίθενται εδώ και περισσότερο από 50 χρόνια. Η τοποθέτησή τους γίνεται στο υποδόριο του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος ή του γλουτού. Τα σφαιρίδια είναι δύσκολο να αφαιρεθούν και μπορούν να συνεχίζουν την απελευθέρωση οιστραδιόλης για αρκετό καιρό μετά την τοποθέτησή τους. Δεν πρέπει να γίνεται εμφύτευση νέου σφαιριδίου, έως ότου οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης ορού πέσουν σε επίπεδα παρόμοια του μέσου της θυλακικής φάσης του κύκλου.

Το **ρινικό εκνέφωμα 17 β-οιστραδιόλης**, το οποίο χορηγείται μία ή δύο φορές ημερησίως, χρησιμοποιείται επίσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Οι κολπικές κρέμες, δισκία και δακτύλιοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ατροφίας του ουρογεννητικού. Η μορφή αυτή θεραπείας, ωστόσο, ασκεί αποτέλεσμα και πέρα από μία τοπική επίδραση. Σε χαμηλές δόσεις (0.3 μg/ημ. CEE), τοπική εφαρμογή μπορεί να οδηγήσει σε αναστροφή των ατροφικών μεταβολών του κόλπου, ενώ αποφεύγεται σημαντική συστηματική απορρόφηση. Οι κολπικοί δακτύλιοι είναι ένα σύστημα συνεχούς απόδοσης αποτελούμενο από μια βιολογικώς αδρανή βάση από υγρό πολυμερές με καθαρή κρυσταλλική οιστραδιόλη, η οποία μπορεί να διατηρήσει επαρκή επίπεδα οιστραδιόλης.

**Τυπικά, η αρχική δόση της θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα είναι η ελάχιστη αποτελεσματική δόση που**

**απαιτείται για την ανακούφιση από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και την πρόληψη της απώλειας οστού.** Η πρότυπη δόση οιστρογόνων, η οποία θεωρούνταν παραδοσιακά ότι ήταν αποτελεσματική για τη διατήρηση της οστικής μάζας είναι το ισοδύναμο των 0.625 mg CEE. Υπάρχουν ωστόσο νεότερα στοιχεία που δείχνουν ότι και χαμηλότερες δόσεις οιστρογόνων είναι αποτελεσματικές για τον έλεγχο των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και τη μείωση της απώλειας του οστού. Μία χαμηλή από του στόματος δόση CEE (0.3 mg/ημ.) ισοδυναμεί με ημερήσια διαδερμική δόση 25 μg οιστραδιόλης ή με 1 mg μικροποιημένης οιστραδιόλης από το στόμα. Αν με τις συνήθεις δόσεις εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ευαισθησία μαστών, η ελάττωση της δόσης μπορεί να λύσει το πρόβλημα και να βελτιώσει τη συμμόρφωση της ασθενούς. Εάν, αντίστροφα, τα αγγειοκινητικά συμπτώματα δεν ελέγχονται επαρκώς με ένα χαμηλής δοσολογίας σχήμα, η αύξηση της δοσολογίας του οιστρογόνου αποτελεί μία λογική επιλογή.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες των οιστρογόνων είναι η ναυτία, η κεφαλαλγία, η ευαισθησία των μαστών και οι βαριές κολπικές αιμόρροιες.** Η έναρξη της αγωγής με χαμηλές δόσεις οιστρογόνου ελαχιστοποιεί συχνά την ευαισθησία των μαστών, την απρόβλεπτη μητρορραγία και άλλες πιθανές παρενέργειες της θεραπείας. Τα διαδερμικά σκευάσματα είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν ναυτία και κεφαλαλγία σε σύγκριση με τα σκευάσματα από του στόματος. Επίσης, η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων συνδέεται με σπανιότερη εμφάνιση ευαισθησίας των μαστών και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε σύγκριση με τα από του στόματος σκευάσματα. Η μεταπήδηση από ένα σχήμα οιστρογονικής θεραπείας σε ένα άλλο σχήμα μπορεί σε πολλές περιπτώσεις να βελτιώσει συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### ΙΒ. ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ

**Λόγω του αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου όταν εφαρμόζεται μονοθεραπεία με οιστρογόνα (μη αντιρροπούμενη οιστρογονική επίδραση), οι γυναίκες οι οποίες δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή πρέπει μαζί με τα οιστρογόνα να λαμβάνουν και προγεσταγόνο.** Τα προγεσταγόνα ελαττώνουν τη συγκέντρωση των πυρηνικών υποδοχέων των οιστρογόνων, καταστέλλουν τη σύνθεση του DNA, μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα των οιστρογόνων αυξάνοντας τη δραστηριότητα της ενδομητρικής 17-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης, ενός ενζύμου υπεύθυνου για τη μετατροπή της οιστραδιόλης σε οιστρόνη. Σήμερα είναι διαθέσιμα διάφορα προγεσταγονικά σχήματα σχεδιασμένα για την πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου. Τα προγεσταγόνα πρέπει να λαμβάνονται για μία επαρκή περίοδο στη διάρκεια κάθε κύκλου. **Για πλήρη προστασία έναντι της οιστρογονοεξαρτώμενης υπερπλασίας του ενδομητρίου απαιτούνται κατ' ελάχιστον 12-14 ημέρες θεραπείας με προγεσταγόνα κάθε μήνα.** Πρέπει να σημειωθεί ότι χρήση ακόμη και χαμηλής δόσης οιστρογόνων, περιλαμβανομένων και μερικών κολπικών σκευασμάτων, απαιτεί τη συγχορήγηση προγεσταγόνου σε γυναίκες που φέρουν μήτρα. Τα προγεστα-

γόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με οιστρογόνα με τη μορφή κυκλικού σχήματος για 12-14 μέρες κάθε μήνα (διαδοχική ΟΘΥ) ή καθημερινά σε όλη τη διάρκεια του μήνα (συνεχής συνδυασμένη ΟΘΥ). Η διαδοχική ΟΘΥ οδηγεί σε προγραμματισμένη κολπική αιμόρροια από απόσυρση, αν και αυτή είναι συχνά ελάχιστη ή και απουσία σε μεγαλύτερες γυναίκες. Η συνεχής συνδυασμένη ΟΘΥ οδηγεί τελικά σε ατροφία του ενδομητρίου με απουσία κολπικής αιμόρροιας. Υπάρχουν διάφορα σχήματα Ο-ΘΥ που συνδυάζουν οιστρογόνο με προγεσταγόνο .

Τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα προγεσταγόνα για την από του στόματος χορήγηση είναι η ΜΡΑ, η μικροποιημένη προγεστερόνη και η οξεική νορεθιστερόνη. Η τελευταία μπορεί να χορηγηθεί και διαδερμικά με τη μορφή αυτοκόλλητου σε συνδυασμό με οιστρογόνο. Η ΜΡΑ παραμένει το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο προγεσταγόνο, η μελέτη PE-PI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) όμως έδειξε ότι η μικροποιημένη προγεστερόνη (200 mg) είναι μία αποτελεσματική εναλλακτική λύση έναντι της ΜΡΑ.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Στις συχνότερες παρενέργειες των προγεσταγόνων περιλαμβάνονται η ευερεθιστότητα, η κατάθλιψη και η κεφαλαλγία. Η αλλαγή από κυκλικό σε συνεχές σχήμα ή η αλλαγή από ένα προγεσταγονικό σκεύασμα σε ένα άλλο μπορεί να μειώσει τη συχνότητα ή τη βαρύτητα τέτοιων συμπτωμάτων.

#### ΙΓ. ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΩΝ

**Κυκλική χορήγηση οιστρογόνου-προγεσταγόνου.** Το οιστρογόνο κατά κανόνα χορηγείται συνεχώς (καθημερινά). Ένα προγεσταγόνο προστίθεται στο οιστρογόνο για τουλάχιστον 12-14 μέρες σε ένα κύκλο 28 ημερών. Το προγεσταγόνο προκαλεί προγραμματισμένη αιμόρροια από απόσυρση στο 90% περίπου των γυναικών. Με το σχήμα αυτό, η αιμόρροια αρχίζει περίπου 1-2 μέρες μετά την τελευταία δόση του προγεσταγόνου. Ωστόσο, η αιμορραγία μπορεί περιστασιακά να αρχίσει κατά την τελευταία φάση της χορήγησης του προγεσταγόνου. Σε γυναίκες που πρόκειται να αρχίσουν κυκλική θεραπεία ΟΘΥ πρέπει να γίνεται γυναικολογική εξέταση αναφοράς. Η πιθανότητα ενδομητρίου βιοψίας πρέπει να εξετάζεται αν παρατηρηθεί κολπική αιμόρροια εκτός από την αναμενόμενη λόγω απόσυρσης, ή όταν η αιμόρροια από απόσυρση είναι βαρύτερη ή περισσότερο παρατεταμένη από το αναμενόμενο.

**Συνεχής συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνου - προγεσταγόνου.** Η προγραμματισμένη αιμόρροια από απόσυρση είναι για πολλές γυναίκες ένας από τους κύριους λόγους διακοπής της ΟΘΥ. Με δεδομένο ότι δεν υπάρχει φυσιολογική ανάγκη για αιμορραγία, έχουν αναπτυχθεί σχήματα Ο-ΘΥ που ελαττώνουν ή προλαμβάνουν την εμφάνιση αιμορραγίας. Η συνεχής συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνου - προγεσταγόνου αποσκοπεί στην πρόληψη της οιστρογονοεξαρτώμενης υπερπλασίας του ενδομητρίου και στην ανάπτυξη ατροφίας του ενδομητρίου. Αρχικά, ωστόσο, προκαλεί ακανόνιστη σταγονοειδή ή επίσημη κολπική αιμόρροια, η οποία συνήθως υποχωρεί μέσα σε 6-12 μήνες. Η ελάττωση της δόσης του οιστρογόνου ή η αύξηση της δόσης του προγεσταγόνου συνήθως ελαττώνει ή σταματά τη στα-

γονοειδή αιμόρροια. Σε μερικές περιπτώσεις, μία περίοδος αποχής από τη θεραπεία για 1-2 εβδομάδες μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διακοπή της αιμορραγίας. Με δεδομένο ότι γυναίκες που έχουν εισέλθει πρόσφατα στην εμμηνόπαυση βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση βαριάς ακανόνιστης μητρορραγίας κατά τη διάρκεια συνεχούς σχήματος ΟΘΥ, το σχήμα αυτό είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση για τουλάχιστον 2 έτη. **Σε γυναίκες που πρόκειται να αρχίσουν συνεχή θεραπεία ΟΘΥ πρέπει να γίνεται γυναικολογική εξέταση αναφοράς. Η πιθανότητα εκτίμησης του ενδομητρίου πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση που η ακανόνιστη εμφάνιση μητρορραγίας παρατείνεται για περισσότερο από 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.**

#### ΙΔ. ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ (SERMs)

Η ανάπτυξη των εκλεκτικών τροποποιητών των υποδοχέων οιστρογόνων (Selective Estrogen-Receptor Modulators - SERMs) είναι το αποτέλεσμα της πρόσφατης προόδου στη μοριακή φαρμακολογία των οιστρογόνων και των υποδοχέων τους. Οι SERMs αποτελούν ένα νέο τύπο μη ορμονικής θεραπείας και συνδέονται με υποδοχείς οιστρογόνων δρώντας ως ανταγωνιστές ή αγωνιστές οιστρογόνων ανάλογα με τον ιστό. Αυτό σημαίνει ότι οι SERMs δρουν ως οιστρογόνα σε μερικούς ιστούς-στόχους, ενώ ανταγωνίζονται τη δράση των οιστρογόνων σε άλλους. Ο ιδανικός SERM θα παρείχε προστασία έναντι της στεφανιαίας νόσου, της οστεοπόρωσης και της άνοιας και θα μείωνε περαιτέρω τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου, χωρίς όμως παράλληλα να επιδεινώνει τα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα ή να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου ή χολολιθίασης. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ιδανικός SERM. Η ταμοξιφαίνη, SERM πρώτης γενιάς, δρα ως οιστρογονικός ανταγωνιστής στο μαστό και ως οιστρογονικός αγωνιστής στα οστά και στο ενδομήτριο. Πρόσφατα κυκλοφόρησε για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης η δεύτερη γενιά SERMs και συγκεκριμένα η ραλοξιφαίνη (μη στεροειδές παράγωγο του βενζοθειοφένιου). Η ραλοξιφαίνη μειώνει την οστική απώλεια σε γυναίκες που έχουν εισέλθει πρόσφατα σε εμμηνόπαυση, ενώ δεν επηρεάζει το ενδομήτριο και η επίδρασή της στα λιπίδια είναι παρόμοια με εκείνη των οιστρογόνων. Αν και η επίδραση της ραλοξιφαίνης στους παράγοντες πήξης-ινωδύλωσης φαίνεται ότι διαφέρει από εκείνη των οιστρογόνων, η πραγματική συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην κλινική πράξη είναι κάπως παρόμοια. Η μελέτη MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), μία πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη αυξάνει την οστική πυκνότητα των σπονδύλων και του αυχένα του μηριαίου οστού και ελαττώνει τον κίνδυνο καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Ακόμα σημαντικότερο, η ίδια μελέτη έδειξε ότι η χρήση ραλοξιφαίνης συσχετιζόταν με μικρότερη επίπτωση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με το placebo. Ωστόσο, η χρήση της ραλοξιφαίνης αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων όπως και τα από του στόματος οιστρογόνα. Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα, η ραλοξιφαίνη δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των εξάψεων. Αν και

η ραλοξιφαίνη είναι γενικά καλά ανεκτή, η χρήση της έχει συσχετισθεί με μία ελαφρά αύξηση της συχνότητας μυϊκής κράμπας στα κάτω άκρα και μπορεί να επιδεινώσει τις εξάψεις.

## **ΙΕ. ΤΙΜΠΟΛΟΝΗ**

Η τιμπολόνη είναι γοναδοιμμητικό συνθετικό στεροειδές της οικογένειας της νορπρεγνάνης με συνδυασμένη οιστρογονική, προγεστερονική και ανδρογονική δραστηριότητα. Έχει αρκετούς ενεργούς μεταβολίτες, στους οποίους περιλαμβάνονται ένα Δ4-ισομερές και 3α-OH και 3β-OH ενώσεις. Από τους μεταβολίτες αυτούς, το Δ4 ισομερές κατέχει σημαντικές προγεστερονικές και ανδρογονικές ιδιότητες. Η τιμπολόνη ασκεί ευνοϊκή επίδραση στη διάθεση, τη libido και την οστική πυκνότητα και βελτιώνει τα εμμηνοπαισιακά συμπτώματα και την ατροφία του κόλπου. Επιπλέον, επάγει ατροφία του ενδομητρίου και, για αυτό το λόγο, δεν προκαλεί συνήθως αιμόρροια από απόσυρση όταν χρησιμοποιείται από γυναίκες που είχαν αμηνόρροια για τουλάχιστον 1 χρόνο. Η χορήγηση της τιμπολόνης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κλιμακτηρίου, διότι μπορεί να προκαλέσει άτακτη αιμόρροια. Η χρήση της συσχετίζεται με χαμηλή συχνότητα αιμορραγίας, από 10-15% κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας, ως περίπου 4% μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η επίδραση της τιμπολόνης στον καρκίνο του μαστού και τις καρδιαγγειακές νόσους δεν είναι ακόμη καλά γνωστή. Η τιμπολόνη μειώνει τη συστένωση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης (α). Ωστόσο, προκαλεί σημαντική ελάττωση της HDL χοληστερόλης και έτσι μπορεί να αυξήσει το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί η πραγματική σχέση κινδύνου προς όφελος της τιμπολόνης όσον αφορά την επίδραση στη στεφανιαία νόσο και στον καρκίνο του μαστού. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της τιμπολόνης είναι η αύξηση βάρους και ο μετεωρισμός.

## **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

### **Αντενδείξεις**

Η ΟΘΥ αντενδείκνυται σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου, καρκίνο του μαστού, κολπική αιμόρροια άγνωστης αιτιολογίας και πρόσφατη θρόμβωση ή οξεία ηπατική νόσο. Στις σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνονται η ύπαρξη ινομυώματος της μήτρας, οι ημικρανίες και η επιληπτική διαταραχή. Επιπλέον, η χορήγηση από του στόματος οιστρογόνων πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαμία, ηπατική νόσο και χολολιθίαση. Η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων αποτελεί ασφαλέστερη προσέγγιση για αυτές τις γυναίκες.

### **Εκτίμηση των ασθενών**

Η αρχική επίσκεψη μίας περι- ή μετεμμηνοπαισιακής γυναίκας στο γυναικολόγο αποτελεί την καταλληλότερη στιγμή για τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, τη διενέργεια κλινικής εξέτασης και την ενημέρωση της ασθενούς. Πρέπει να συζητούνται οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την ΟΘΥ, ώστε η γυναίκα να είναι σε θέση να α-

ποφασίσει αν θα εφαρμόσει τέτοια θεραπεία ή όχι. Στο ιατρικό ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνεται το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρομβώσεων. Στην κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνονται η πλήρης εξέταση του καρδιαγγειακού συστήματος, η κλινική εκτίμηση του θυρεοειδούς, η γυναικολογική εξέταση και η εξέταση των μαστών. Η ύπαρξη τεστ Παπανικολάου και αρνητικής αρχικής μαστογραφίας είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την έναρξη της θεραπείας. Η εξέταση της θυρεοειδικής λειτουργίας, το λιπιδαιμικό/λιποπρωτεϊνικό προφίλ και η μέτρηση των επιπέδων του σιδήρου είναι επιπλέον εξετάσεις που μπορούν να γίνουν από το θεράποντα γιατρό σύμφωνα με την κρίση του.

## **ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΘΥ**

1) Άμεσα οφέλη από την ΟΘΥ: βελτίωση των εμμηνοπαισιακών συμπτωμάτων

**Εξάψεις:** Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, οι εξάψεις και οι νυκτερινές επιδρώσεις αποτελούν συμπτώματα απόσυρσης από τη δράση των οιστρογόνων. Πρόκειται για αίσθηση θερμότητας που συχνά συνοδεύεται από ερυθρότητα του δέρματος και εφίδρωση. Εμφανίζονται συνήθως χωρίς αναγνωρίσιμο εκλυτικό ερέθισμα, αυξάνονται όμως συχνά σε ένταση ή σε συχνότητα όταν ο καιρός είναι υγρός ή θερμός ή μετά από την κατανάλωση καφεΐνης, αλκοόλ ή πικάντικου φαγητού. Τα οιστρογόνα ελαχιστοποιούν τις εξάψεις στις περισσότερες γυναίκες και ο βαθμός ανακούφισης είναι δόσοεξαρτώμενος. Οι εναλλακτικές λύσεις για την αντιμετώπιση των εξάψεων περιλαμβάνουν τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, όπως τη βενλαφαξίνη, τη μεθυλντόπα, την κλονιδίνη, την οξεϊκή μεδροξυπρογεστερόνη και την οξεϊκή μεγεστρόλη. Η βενλαφαξίνη, ένας ισχυρός αναστολέας της νευρωνικής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, βελτιώνει σημαντικά τα αγγειοκινητικά συμπτώματα χορηγούμενη σε δόσεις 37,5-150 mg/ημ. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αυτό το φάρμακο αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση των εξάψεων σε γυναίκες στις οποίες αντενδείκνυται η χορήγηση ΟΘΥ.

**Ατροφία κόλπου.** Στον κατώτερο ουρογεννητικό σωλήνα υπάρχουν οιστρογονικοί υποδοχείς, ενώ το 50% τουλάχιστον των μετεμμηνοπαισιακών γυναικών εμφανίζει συμπτώματα ατροφίας του ουρογεννητικού που αποδίδονται σε ανεπάρκεια οιστρογόνων. Η ατροφία του κολπικού βλεννογόνου οδηγεί σε αίσθημα κολπικής ξηρότητας και δυσπαρέυνεια. Στα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό περιλαμβάνονται ουρηθρίτιδες, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και δυσουρικά ενοχλήματα.

## **2) Μακροπρόθεσμοι στόχοι της ΟΘΥ**

2Α) Πρόληψη της οστεοπόρωσης. Η εμμηνοπαυση συνοδεύεται από επιταχυνόμενη οστική απώλεια και έχει αποδειχθεί ο κεντρικός ρόλος της ανεπάρκειας των οιστρογόνων στη μετεμμηνοπαισιακή οστεοπόρωση. Η ανεπάρκεια οιστρογόνων οδηγεί σε απώλεια οστού προκαλώντας επιτάχυνση της οστικής ανακύκλωσης και αποσύζευξη της παραγωγής από την επαναρρόφηση του οστού. Ετήσια απώλεια οστικής μάζας της τάξης του 3-5% είναι συχνή στα

πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, ενώ μετά την ηλικία των 65 ετών παρατηρείται ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας κατά 0.5-1% ετησίως. Σύμφωνα με περιγραφικές μελέτες, η οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος στη σπονδυλική στήλη κατά 50% και κατάγματος ισχίου κατά 30%. Η μείωση του κινδύνου για κάταγμα είναι ευθέως ανάλογη με τη χορηγούμενη δόση οιστρογόνων και τη διάρκεια της θεραπείας. Η οιστρογονική υποκατάσταση ελαττώνει το ρυθμό οστικής ανακύκλωσης και αυξάνει την οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κάθε ηλικίας, όμως η προστατευτική της επίδραση παραμένει για όσο καιρό χορηγείται η θεραπεία. Με τη διακοπή της αγωγής, η μετεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια αρχίζει και πάλι, με τον ίδιο ρυθμό που έχουν και γυναίκες οι οποίες δεν έλαβαν ποτέ αγωγή. Δέκα χρόνια μετά τη διακοπή της ΟΘΥ, η οστική πυκνότητα και ο κίνδυνος καταγμάτων δεν διέφεραν σε γυναίκες που είχαν λάβει οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης και σε γυναίκες που δεν είχαν λάβει ποτέ τέτοια αγωγή.

Η ικανότητα των οιστρογόνων να αυξάνουν την οστική μάζα ενισχύεται όταν στο σχήμα προστίθενται ανδρογόνα ή συμπληρώματα ασβεστίου, καθώς και με τη σωματική άσκηση. Σε γυναίκες που παίρνουν οιστρογόνα συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και η άσκηση του τύπου της άρσης βάρους, ενώ είναι χρήσιμη και η αποφυγή βλαπτικών συνηθειών, όπως το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ. Η επαρκής έκθεση στον ήλιο πιστεύεται επίσης ότι προστατεύει από την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, σε πολλές όμως δυτικές γυναίκες παρατηρείται έλλειψη αυτής της ουσίας. Έτσι, ο προσδιορισμός της 25-υδροξυ-βιταμίνης D του ορού είναι χρήσιμος σε κάθε γυναίκα που πάσχει από οστεοπόρωση. Τόσο τα φυσικά όσο και τα συνθετικά οιστρογόνα ασκούν θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα, με τρόπο δόσοεξαρτώμενο και ανεξάρτητο από την ηλικία της γυναίκας και τον τρόπο χορήγησης. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει αρκετά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση χωρίς να χάσει την αποτελεσματικότητά της στη μείωση του κινδύνου για κάταγμα.

Το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των ΗΠΑ (NOF) συνιστά να γίνεται μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε κάθε γυναίκα ηλικίας 65 ετών και πάνω, καθώς και σε νεότερες γυναίκες. Η πρότυπη δόση οιστρογόνου για τη διατήρηση της οστικής μάζας αντιστοιχεί σε 0.625 mg συζευγμένων ήπιων οιστρογόνων. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη στοιχειακού ασβεστίου ανέρχεται σε 1000 mg για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογονική υποκατάσταση και σε 1500 mg για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λαμβάνουν οιστρογόνα. Επιπλέον, ο συνδυασμός συνεχούς, χαμηλής δοσολογίας ΟΘΥ με επαρκή ποσότητα ασβεστίου και βιταμίνης D φαίνεται ότι προλαμβάνει την οστική απώλεια σε μεγαλύτερες γυναίκες. Ένα διαδερμικό σύστημα οιστραδιόλης των 25 μg ημερησίως εγκρίθηκε πρόσφατα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων.

#### Άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες

Τα εναλλακτικά σχήματα για γυναίκες υψηλού κινδύνου για οστεοπόρωση στις οποίες αντενδείκνυται η ΟΘΥ περι-

λαμβάνουν τη ραλοξιφαίνη, τα διφωσφονικά και την καλοσιτονίνη. Η ραλοξιφαίνη (60 mg ημερησίως) έχει εγκριθεί από το FDA για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Η μελέτη MORE έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ο σχετικός κίνδυνος με τη χορήγηση 60 mg ραλοξιφαίνης ημερησίως είναι 0.7, ενώ με χορήγηση 120 mg είναι 0.5). Η μελέτη αυτή έδειξε ακόμη ότι η συχνότητα σπονδυλικών καταγμάτων μειώνεται τόσο σε γυναίκες με προϋπάρχοντα κατάγματα όσο και σε γυναίκες χωρίς τέτοιο ιστορικό. Ωστόσο, ο κίνδυνος για κατάγματα εκτός της σπονδυλικής στήλης δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στη ραλοξιφαίνη και το εικονικό φάρμακο.

Τα διφωσφονικά αποτελούν μία ακόμη εναλλακτική λύση έναντι της ΟΘΥ. Πρόκειται για πυροφωσφορικά ανάλογα που αναστέλλουν την απορρόφηση του οστού. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η αλενδρονάτη, η επιδρονάτη, η παμιδρονάτη, η ρισεδρονάτη και η τιλοδρονάτη. Η αλενδρονάτη αποτελεί το πρώτο διφωσφονικό που έλαβε έγκριση από το FDA για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και δεν είναι γνωστή η επίδρασή του στην επίπτωση των νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς και του καρδίου μαστού ή ενδομητρίου. Πρέπει να σημειωθεί ότι η συγχορήγηση οιστρογόνων και διφωσφονικών οδηγεί σε μεγαλύτερο οστικό κέρδος από τη μεμονωμένη χορήγηση του καθενός από αυτούς τους παράγοντες.

Η θεραπεία με καλοσιτονίνη σολομού αυξάνει επίσης την οστική πυκνότητα των σπονδύλων, η αύξηση όμως αυτή είναι μικρότερη από εκείνη που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση οιστρογόνων ή διφωσφονικών. Η ρινική χορήγηση καλοσιτονίνης (200 IU ημερησίως) φαίνεται επίσης ότι περιορίζει τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπόρωση.

**2B) Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου.** Τα αποτελέσματα πολλών επιδημιολογικών μελετών έδειξαν ότι η χρήση ΟΘΥ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίζεται με την ελάττωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (KAN). Η μέση μείωση αυτού του κινδύνου είναι, σύμφωνα με μετα-αναλύσεις, περίπου 30%. Η οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης αποδείχθηκε ότι επηρεάζει ευνοϊκά πολλούς από τους παράγοντες κινδύνου για KAN, κυρίως μεταβάλλοντας ευνοϊκά το λιπιδαιμικό προφίλ. Η επίδραση, ωστόσο, των οιστρογόνων στα λιπίδια του ορού επηρεάζεται από την οδό χορήγησης. Η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων ασκεί μικρότερης έκτασης επίδραση στη συγκέντρωση των λιπιδίων του ορού σε σύγκριση με τη χορήγηση από το στόμα. Παρόλα αυτά, οι οιστρογονοεξαρτώμενες μεταβολές στα λιπίδια του ορού ευθύνονται για το ένα τρίτο μόνο από τα παρατηρούμενα κλινικά οφέλη από τα οιστρογόνα. Η άμεση επίδραση των οιστρογόνων στα αγγεία, στην οποία περιλαμβάνεται η βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, συμβάλλει και αυτή ουσιαστικά στην προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων. Η ευνοϊκή επίδραση των οιστρογόνων στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου ασκείται πιθανώς διαμέσου της διέγερσης της απελευθέρωσης του NO, με αποτέλεσμα την επαγωγή της αγγειοδιαστολής, την ελάττωση της απελευθέρωσης ενδοθηλίνης, την αναστολή της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης και, τέλος, την αύξηση του πολλαπλασιασμού των ενδοθη-

λιακών κυττάρων και της μετανάστευσής τους σε θέσεις τραυματισμού. Τα οιστρογόνα μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων του ορού, τη λειτουργία του συστήματος πήξης-ινωδολυσης, των αντιοξειδωτικών συστημάτων και την παραγωγή άλλων αγγειοδραστικών μοριών, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη αγγειακής νόσου. Κατά πάσα πιθανότητα, η μετεμμηνοπαυσιακή ΟΘΥ είναι επωφελής για γυναίκες που δεν έχουν ήδη αναπτύξει στεφανιαία νόσο, όχι όμως για γυναίκες με εγκατεστημένη ΚΑΝ. Η ΚΑΝ αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου των γυναικών στις ΗΠΑ και η συχνότητά της αυξάνει σταδιακά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο υγιεινός τρόπος ζωής (διακοπή καπνίσματος, τακτική άσκηση, υγιεινή διατροφή και διατήρηση του δείκτη μάζας σώματος κάτω από 25) μπορεί να προλάβει ως ένα βαθμό την έναρξη ΚΑΝ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η εμμηνόπαυση, ωστόσο, συνοδεύεται από πολλαπλές αρνητικές επιδράσεις στους παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ. Η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης Nurses' Health Study, έδειξε ότι γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωθηκτομή είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε πρόωρη χειρουργική εμμηνόπαυση. Νεώτερα στοιχεία από τη Nurses' Health Study έδειξαν ότι η μετεμμηνοπαυσιακή χρήση οιστρογόνων μειώνει ουσιαστικά τον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη καρδιακή νόσο. Στη μελέτη αυτή, η τρέχουσα χρήση ορμονικής θεραπείας συσχετίστηκε με προσαρμοσμένο για την ηλικία σχετικό κίνδυνο 0.54 για μείζονα συμβάματα από τα στεφανιαία αγγεία. Επιπλέον, γυναίκες που έπαιρναν είτε 0.625 είτε 0.3 mg συζευγμένων ίππειων οιστρογόνων, παρουσίαζαν τον ίδιο βαθμό ελάττωσης του κινδύνου για στεφανιαία νόσο έναντι γυναικών που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ οιστρογόνα. Ακόμη, η ελάττωση του κινδύνου για ΚΑΝ ήταν παρόμοια σε γυναίκες που έπαιρναν από το στόμα συζευγμένα ήπια οιστρογόνα μόνο (σχετικός κίνδυνος 0.55) και σε γυναίκες που έπαιρναν οιστρογόνα και προγεσταγόνο (σχετικός κίνδυνος 0.64). Αυτό φαίνεται παράδοξο, δεδομένου ότι οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο αποτελούν ταυτόχρονα παράγοντες κινδύνου και για εγκεφαλικά επεισόδια. Σύμφωνα με μερικούς ερευνητές, η ΟΘΥ έχει πιθανώς μικτές επιδράσεις, αφού προκαλεί θρομβωτικά επεισόδια, ενώ βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ. Η έρευνα PEPI διερεύνησε διάφορους παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ σε μία μεγάλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη και διαπίστωσε ότι η χορήγηση οιστρογόνων προκαλεί ελάττωση της συγκέντρωσης της ολικής και LDL χοληστερόλης, αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του ορού και μειώνει τη λιποπρωτεΐνη Lp(a) του ορού. Επίσης, χορήγηση οιστρογονικής υποκατάστασης από του στόματος σε υπερχοληστερολαιμικές γυναίκες προκαλεί σημαντική ελάττωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι μία σύγκριση των οιστρογόνων με τη σιμβαστατίνη έδειξε ότι η σιμβαστατίνη φαίνεται καλύτερη όσον αφορά την ελάττωση της LDL χοληστερόλης, ενώ τα οιστρογόνα είναι πιο αποτελεσματικά όσον αφορά την αύξηση της HDL χοληστερόλης. Η επίδραση της ραλοξιφαίνης στα λιπίδια είναι παρόμοια με την αντίστοιχη των οι-

στρογόνων, αλλά μικρότερης έκτασης. Ωστόσο η ραλοξιφαίνη μπορεί να προκαλεί μεγαλύτερη ελάττωση της λιποπρωτεΐνης Lp(a). Επιπλέον, αν και η ραλοξιφαίνη ελαττώνει την LDL χοληστερόλη του ορού, δεν αυξάνει την HDL χοληστερόλη και δεν ασκεί σημαντική επίδραση στα τριγλυκερίδια.

Οι μελέτες σχετικά με τις μεσοπρόθεσμες επιδράσεις της ΟΘΥ επεκτάθηκαν με τα αποτελέσματα μιας κλινικής έρευνας σχετικά με τη δευτερογενή πρόληψη της ΚΑΝ. Η μελέτη HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που διερεύνησε κατά πόσον η χρήση οιστρογόνων και οξείκης μεδροξυπρογεστερόνης μπορεί να ελαττώσει τον αριθμό των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου και άλλων συμβαμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα, έδειξε ότι δεν υπήρξε επίδραση της ΟΘΥ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη ΚΑΝ. Οι μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες δεν αποσαφήνισαν το αν η ΟΘΥ μπορεί να προλάβει την ΚΑΝ. Μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές σχετικά με την ΟΘΥ και την πρόληψη της ΚΑΝ που βρίσκονται σε εξέλιξη, όπως η WHI, αναμένεται να δώσουν απάντηση στο ερώτημα αν τελικά η ΟΘΥ προλαμβάνει την ΚΑΝ και αν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν έναντι των ανάλογων κινδύνων.

## **ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΘΥ**

### **Καρκίνος μαστού**

Μία σημαντική ανησυχία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι ότι η ΟΘΥ αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ο δια βίου κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ είναι περίπου 1 στις 8 γυναίκες και η μέγιστη επίπτωση παρατηρείται σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών. Μια συστηματική επανα-ανάλυση στοιχείων από 51 μελέτες οι οποίες περιέλαβαν περισσότερες από 52000 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και 180000 υγιείς γυναίκες έδειξε ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνει μετά από μακροχρόνια χρήση οιστρογόνων. Το σημαντικότερο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι γυναίκες που είχαν δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (>25 kg/m<sup>2</sup>), δεν παρουσίαζαν αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού μετά από χρήση ΟΘΥ. Γυναίκες που λάμβαναν ΟΘΥ για λιγότερα από 5 έτη, δεν εμφάνισαν σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.35 για γυναίκες που λάμβαναν ΟΘΥ, με ή χωρίς προσθήκη προγεσταγόνου, για περισσότερα από 5 έτη (διάμεση τιμή 11 έτη). Ακόμη, αν και ο σχετικός κίνδυνος ήταν σημαντικά αυξημένος ( $p < 0.0001$ ), ο απόλυτος αριθμός των επιπλέον γυναικών με καρκίνο μαστού μετά από τη χρήση οιστρογόνων ήταν μικρός. Ο αριθμός των επιπλέον γυναικών με καρκίνο του μαστού μετά από 5, 10 ή 15 έτη ΟΘΥ ήταν 1-3, 3-9 και 5-20 γυναίκες αντίστοιχα, ανά 1000 γυναίκες που άρχισαν να χρησιμοποιούν οιστρογόνα σε ηλικία 50-70 ετών. Ακόμη, το ποσοστό αύξησης του κινδύνου για καρκίνο του μαστού σε μία γυναίκα που χρησιμοποιεί ΟΘΥ μετά την εμμηνόπαυση (2.3% ανά έτος) βρέθηκε παρόμοιο με εκείνο μίας γυναίκας με καθυστερημένη εμμηνόπαυση (2.8% ανά έτος). Έτσι, η μετεμμηνοπαυσιακή ΟΘΥ φαίνεται να μιμείται την παράταση της παραγωγής ω-

οθηκικών στεροειδών που παρατηρείται σε γυναίκες με καθυστερημένη εμμηνόπαυση. Επιπλέον, η αύξηση του κινδύνου σταματούσε 5 χρόνια μετά τη διακοπή της ΟΘΥ. Σύμφωνα με τη Nurses' Health Study, μετά από 5 χρόνια ΟΘΥ παρατηρείται μία αύξηση της τάξης των δύο επιπλέον περιπτώσεων καρκίνου του μαστού ανά 1000 γυναίκες, ενώ μετά από 10 χρόνια θεραπείας η αντίστοιχη αύξηση είναι έξι περιπτώσεις ανά 1000 γυναίκες. Ο διορθωμένος συνολικός σχετικός κίνδυνος που προέκυψε από τη μελέτη αυτή για γυναίκες που έπαιρναν μόνο οιστρογόνα ή συνδυασμό οιστρογόνου με προγεσταγόνο ήταν 1.32 και 1.41 αντίστοιχα, σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έλαβαν ποτέ ορμόνες. Επιπλέον η Iowa Women's Health Study έδειξε ότι η έκθεση σε ΟΘΥ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά ταυτόχρονα με καλύτερη πρόγνωση. Σε μία επιδημιολογική μελέτη περισσότερων από 400000 γυναικών, οι Willis και συν. ανέφεραν ότι, μετά από παρακολούθηση 9 ετών, η ΟΘΥ φαίνεται ότι συσχετίζεται με σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού κακής έκβασης. Μία παρόμοια ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο μαστού προέκυψε και από τη Nurses' Health Study για γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ΟΘΥ. Μελέτη της επίδρασης της ΟΘΥ σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού έδειξε ότι γυναίκες που λάμβαναν ΟΘΥ εμφάνιζαν περίπου την ίδια αύξηση του σχετικού κινδύνου με γυναίκες με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. Η συνολική θνησιμότητα, από όλες τις αιτίες θανάτου, γυναικών με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ήταν σημαντικά ελαττωμένη σε εκείνες τις γυναίκες που λάμβαναν ΟΘΥ. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η χρήση ΟΘΥ σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού δεν συσχετίζεται με σημαντικά αυξημένη επίπτωση της νόσου. Επιπλέον, η λήψη ΟΘΥ από αυτές τις γυναίκες συσχετίζεται με σημαντική ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας.

Η έλλειψη στεροειδών του φύλου στην εμμηνόπαυση προκαλεί λιπώδη διήθηση του μαστού, η οποία οδηγεί σε ελάττωση της μαστογραφικής πυκνότητας του στήθους και βελτίωση της ακτινοδιαβατότητας του μαστικού ιστού. Έτσι, οι μαστογραφικές μεταβολές που συνοδεύουν τον καρκίνο του μαστού γίνονται νωρίτερα και ευκολότερα αντιληπτές μετά την εμμηνόπαυση. Αντίστροφα, η μετεμμηνόπαυση ΟΘΥ οδηγεί σε αύξηση της μαστογραφικής πυκνότητας και τέτοια αύξηση έχει συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού.

Στο φυσιολογικό προεμμηνόπαυση μαστό, τα οιστρογόνα αλληλεπιδρούν με τους αντίστοιχους υποδοχείς κατά τη διάρκεια της θυλακικής φάσης, επάγοντας τη γονιδιακή έκφραση και τον πολλαπλασιασμό. Στην παραγωγική φάση, η προγεστερόνη αλληλεπιδρά με τους προγεστερονικούς υποδοχείς ενισχύοντας το αυξητικό αποτέλεσμα και τη δράση στα αδένια. Με την παλινδρόμηση του ωχρού σωματίου και την έναρξη της εμμήνου ρύσεως, επέρχεται προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος στο μαζικό ιστό. Έτσι, σε κάθε κύκλο παρατηρείται μία διαδοχή γεγονότων που οδηγούν σε αύξηση και διαφοροποίηση του μαστικού επιθηλίου, την οποία ακολουθεί παλινδρόμηση. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η προσθήκη προγεσταγόνου στα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη αύξηση

στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, σε σύγκριση με αυτόν που προκύπτει από τη χρήση οιστρογόνων μόνο. Επιπλέον, σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμό οιστρογόνου με προγεσταγόνο παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικής πυκνότητας στο μαστό, σε σύγκριση με γυναίκες που λάμβαναν μονοθεραπεία με οιστρογόνο. Επιπλέον στην τελευταία μελέτη της WHI το 2002 με 161809 εμμηνόπαυσιακές γυναίκες μεταξύ 50 και 70 ετών βρέθηκε ότι ο συνδυασμός οιστρογόνου με προγεστερόνη αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της μαστικής πυκνότητας μετά από διητή λήψη ραλοξιφαίνης. Αντίθετα, τα αποτελέσματα της μελέτης MORE δείχνουν ότι η χρήση της ραλοξιφαίνης μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση, με συνολική ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά 78% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

### Καρκίνος ενδομητρίου

Ο κύριος αποδεδειγμένος κίνδυνος από τη λήψη υποκατάστασης οιστρογόνων είναι η διέγερση της μίτωσης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ενδομητρίου, με αποτέλεσμα την υπερπλασία του ενδομητρίου (προκαρκινική βλάβη) και καρκίνο. Στη μελέτη PEPI, το 62% των γυναικών που έλαβε μονοθεραπεία με 0.625 mg συζευγμένων ήπιων οιστρογόνων ανέπτυξε κάποια μορφή υπερπλασίας σε διάστημα 36 μηνών, αντί ποσοστού 2% των γυναικών που έπαιρνε εικονικό φάρμακο. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε την ασφάλεια της κυκλικής χορήγησης 200 mg μικροποιημένης προγεστερόνης ή 10 mg MPA, καθώς και της συνεχούς χορήγησης 2.5 mg MPA. Τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας χορήγησης ΟΘΥ στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου εξετάστηκαν σε μία μελέτη case-control, η οποία έδειξε ότι η χρήση οιστρογόνων χωρίς προσθήκη προγεσταγόνου συσχετίζεται με σημαντική αύξηση του συνολικού κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου ( $p < 0.0001$ ). Ο συνολικός κίνδυνος ανά πενταετία χρήσης των οιστρογόνων ήταν 2.17. Η προσθήκη προγεσταγόνου στο οιστρογόνο για τουλάχιστον 10 ημέρες ανά κύκλο, ή η συνεχής χορήγηση οιστρογόνου και προγεστερόνης δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου. Η λήψη μονοθεραπείας με μέση ή υψηλή δοσολογία οιστρογόνων συσχετίζεται με σημαντική αύξηση του επιπολασμού του καρκίνου του ενδομητρίου και ο κίνδυνος αυξάνει με την αύξηση του χρόνου λήψης. Με τέτοιου είδους μονοθεραπεία, ο κίνδυνος για καρκίνο του ενδομητρίου αυξάνει μέσα σε 2 έτη. Ο επιπρόσθετος κίνδυνος αυξάνει ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της λήψης οιστρογόνων (10 έτη μονοθεραπείας αυξάνουν τον κίνδυνο κατά 10 φορές), γίνεται εμφανής μέσα σε διάστημα 2 ετών από την έναρξη της αγωγής και επιμένει για αρκετά χρόνια μετά τη διακοπή των οιστρογόνων. **Ο προκαλούμενος από τα οιστρογόνα καρκίνος του ενδομητρίου είναι συνήθως μικρού σταδίου και βαθμού διαφοροποίησης τη στιγμή της διάγνωσης και μπορεί να προληφθεί σχεδόν πάντοτε με την ταυτόχρονη χορήγηση προγεσταγόνου.** Επίσης, μικρότερες δόσεις οιστρογόνου συσχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου. Η ραλοξιφαίνη δεν προκαλεί υπερπλασία του ενδομητρίου, δεν ε-

## Πίνακας 1. Δοσολογία οιστρογόνων για την πρόληψη της οστικής απώλειας

Οιστρογόνο	Δόση
Συζευγμένα οιστρογόνα	0.625 mg p.o. μία φορά την ημέρα
Εστεροποιημένα οιστρογόνα	0.625 mg p.o. μία φορά την ημέρα
Βαλεριακή οιστραδιόλη	2 mg p.o. μία φορά την ημέρα
Οιστροπιπάτη (piperazine estrone sulfate)	1.5 mg p.o. μία φορά την ημέρα
Αιθινυλ-οιστραδιόλη	5μg p.o. μία φορά την ημέρα
Μικρονιζέ οιστραδιόλη	2 mg p.o. μία φορά την ημέρα
Διαδερμική 17β-οιστραδιόλη	50 μg/ημέρα διαδερμική (εφαρμογή 1 ή 2 φορές εβδομαδιαίως)
Εμφυτεύματα 17β-οιστραδιόλης	50 mg εμφυτευόμενα υποδόρια ανά 6 μήνες
Αλοιφή 17-β οιστραδιόλης	1 mg υπό μορφή κρέμας ή γέλης, μία φορά ημερησίως

πηρεάζει το πάχος του ενδομητρίου, δεν συσχετίζεται με ανάπτυξη πολυπόδων και πρακτικά δεν έχει αυξητική δράση στο ενδομήτριο. Για αυτό το λόγο, η ραλοξifaίνη δεν προκαλεί μητρορραγία, σταγονοειδή αιμόρροια ή κολπική υπερέκκριση. Ωστόσο, για τη διαπίστωση πιθανής ελάττωσης του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες.

### Καρκίνος ωοθηκών

Ο κίνδυνος για καρκίνο των ωοθηκών στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας είναι μικρός (1.7%). Οι υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη συσχέτιση ανάμεσα στην ΟΘΥ και τον καρκίνο των ωοθηκών. Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη περισσότερων από 40000 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έδειξε ότι γυναίκες που λαμβάνουν συνδυαστική ΟΘΥ, με οιστρογόνο και προγεσταγόνο, δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, ακόμη και μετά από μακρόχρονη αγωγή. Φαίνεται, ωστόσο, ότι γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια μονοθεραπεία με οιστρογόνα (για 10 ή περισσότερα έτη) εμφανίζουν πιθανώς αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών. Για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων απαιτούνται μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες.

### Θρομβοεμβολική φλεβική νόσος

Η θρομβοεμβολική φλεβική νόσος, στην οποία περιλαμβάνεται η θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών των κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή, δεν είναι συχνή στο γενικό πληθυσμό. Ο απόλυτος κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης/εμβολής σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν ΟΘΥ ανέρχεται περίπου σε 1 στις 10000 γυναίκες. Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος αυτός αυξάνει κατά 3.6 φορές σε γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ.

Έχει βρεθεί ότι χαμηλότερες δόσεις οιστρογόνων συνδέονται με μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης / εμβολής σε σύγκριση με μεγαλύτερες δόσεις. Τα επεισόδια θρόμβωσης των εν τω βάθει φλεβικών στελεχών και πνευμονικής εμβολής στη μελέτη HERS ήταν συχνότερα σε γυναίκες που λάμβαναν ΟΘΥ. Ωστόσο, οι γυναίκες αυτές είχαν ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, οπότε παρουσίαζαν εκ των προτέρων αυξημένο κίνδυνο για τέτοια επεισόδια. Στη μελέτη PEPI εξετάστηκαν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση / εμβολή σε γυναίκες που λάμβαναν ΟΘΥ και μόνο οι χαμηλές αρχικές συγκεντρώσεις του ινωδογόνου συσχετίστηκαν τελικά με την αύξηση του κινδύνου. Σύμφωνα με τους συγγραφείς της μελέτης, οι σημαντικά χαμηλές συγκεντρώσεις του ινωδογόνου που παρατηρήθηκαν στις γυναίκες οι οποίες στη συνέχεια παρουσίασαν θρόμβωση ή εμβολή αποτελούν πιθανώς δείκτη μίας ειδικής αλλά αδιευκρίνιστης διαταραχής της πήξης, η οποία μεγενθύνεται από την παρουσία των εξωγενών ορμονών.

## Πίνακας 2. Δοσολογία προγεσταγόνων για την πρόληψη της ενδομήτριας υπερπλασίας

Προγεσταγόνο	Πρότυπη δόση από του στόματος
Δυδρογεστερόνη	10-20 mg για 12-14 μέρες ανά ημερολογιακό μήνα
Οξείκη μεδροξυπρογεστερόνη	5-10 mg για 12-14 μέρες ανά ημερολογιακό μήνα ή 2.5 mg κάθε μέρα για όλο το μήνα
Μικρονιζέ προγεστερόνη	200 mg για 12-14 μέρες ανά ημερολογιακό μήνα
Νορεθιστερόνη	0.7-1.0 mg για 12-14 μέρες ανά ημερολογιακό μήνα
Οξείκη νορεθινδρόνη	5 mg για 12-14 μέρες ανά ημερολογιακό μήνα (σε συνεχή σχήματα διαδερμικής χορήγησης χρησιμοποιούνται 0.14 ή 0.25 mg)
Νοργεστρέλη	0.15 mg για 12-14 μέρες ανά ημερολογιακό μήνα
Λεβονοργεστρέλη	150 μg για 12-14 μέρες ανά ημερολογιακό μήνα

Προς το παρόν δεν υπάρχει ένδειξη για έλεγχο θρομβοφιλίας πριν από την έναρξη ΟΘΥ. Ωστόσο, η ΟΘΥ πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

### Παθήσεις των χοληφόρων

Οι παθήσεις των χοληφόρων είναι μία επιπλοκή που αναφέρεται συχνά μετά τη χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα. Η Nurses' Health Study έδειξε ότι ο διορθωμένος για την ηλικία σχετικός κίνδυνος για χολοκυστεκτομή των γυναικών που λάμβαναν 0.625 mg συζευγμένων ήπιων οιστρογόνων ήταν 2.2. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ακόμη ότι ο κίνδυνος για χολοκυστεκτομή αύξανε ανάλογα με τη διάρκεια της λήψης και δεν υποχωρούσε μετά τη διακοπή τους. Προκειμένου για γυναίκες υψηλού κινδύνου για χολολιθίαση, τα διαδερμικά οιστρογόνα αποτελούν ένα καλό εναλλακτικό σχήμα έναντι της θεραπείας από του στόματος.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εμμηνόπαυση είναι η παύση της εμμηνού ρύσεως, η οποία ακολουθεί την απώλεια της ωοθηκικής θυλακικής λειτουργίας. Η μέση ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης είναι τα 51 έτη, ενώ το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης για τις γυναίκες είναι τα 79.7 έτη.

Οι εξάψεις, δηλαδή η αίσθηση θερμότητας που συνο-

δεύεται συχνά από ερυθρότητα του δέρματος και εφίδρωση, αποτελούν το κλασικό σημείο της εμμηνόπαυσης και το κυριότερο αναφερόμενο ενόχλημα κατά τα περιεμμηνοπαισιακά και πρώτα εμμηνόπαισιακά χρόνια. Η εμμηνόπαυση αποτελεί ένα φυσιολογικό γεγονός της ζωής και όχι πάθηση.

Επιδημιολογικές και τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι η ΟΘΥ μπορεί να μεταβάλλει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα που απορρέουν από την εμμηνόπαυση. Η απόφαση για τη λήψη ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται με βάση διάφορες κλινικές παραμέτρους, όπως η παρουσία εμμηνόπαισιακών συμπτωμάτων, καθώς και ο κίνδυνος για οστεοπόρωση, καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο μαστού και θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Επιπλέον, πρέπει να εξετάζονται και οι άλλοι τρόποι μείωσης του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και οστική απώλεια, εκτός από την ΟΘΥ. Στα οφέλη από τη χορήγηση της ΟΘΥ περιλαμβάνεται η αντιμετώπιση των εμμηνόπαισιακών συμπτωμάτων, η πρόληψη της απώλειας οστού, η πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, η προστασία από την ατροφία του ουρογεννητικού, η διατήρηση της νοητικής λειτουργίας και πιθανώς η πρόληψη της άνοιας. Ωστόσο, τα οφέλη από την ΟΘΥ πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων.

### Πίνακας 3. Συνήθη σχήματα μετεμμηνοπαισιακής ορμονικής θεραπείας

Σχήμα	Δοσολογία οιστρογόνου	Δοσολογία προγεσταγόνου
Συζευγμένα οιστρογόνα + Οξική μεδροξυπρογεστερόνη p.o.	0.625 mg	5 ή 10 mg για 12-14 μέρες ανά κύκλο 28 ημ. (κυκλικό σχήμα)
Συζευγμένα οιστρογόνα + Οξική μεδροξυπρογεστερόνη p.o.	0.625 mg	2.5 ή 5.0 mg (συνεχές σχήμα)
Αιθινυλοιστραδιόλη + νορεθινδρόνη p.o.	5 μg	1 mg (συνεχές σχήμα)
Οιστραδιόλη + νοργεσιμάτη p.o.	1 mg	0.09 mg (συνεχές σχήμα)
Διαδερμική οιστραδιόλη +οξική νορεθινδρόνη	50 μg	0.14 ή 0.25 mg (συνεχές σχήμα)

### Βιβλιογραφία

- Richardson SJ, Senikas JF, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J Clin Endocrinol Metab 1987;65: 1231-1237.
- Kalantaridou SN, Davis SR, Calis KA. Hormone replacement therapy. In: Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. Eds: DiPiro JT, Talbot RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, 5th Edition, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, USA pp 1491-1510.
- Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, et al. Prospective study of the determinants of age at menopause. Am J Epidemiol 1997;145:124-133.
- Annual Report of the Board of Trustees of the Federal Old-Age and Survivors Insurance and Disability Insurance Trust Funds (US Government Printing Office) 1995 Report No Tb1 II.D2.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986;67:604-606.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997;336:1769-1775.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333.

8. **Greendale GA, Lee NP, Arriola ER.** The menopause. *Lancet* 1999;353:571-580.
9. **Utia WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC,** The Esclimó Study Group et al. Efficacy and safety of low, standard and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclimó) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:71-79.
10. The Writing Group for The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996;275:370-375.
11. **Cushing KL, Weiss NS, Voight LF, et al.** Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998;91:35-9
12. NAMS Consensus Opinion. A Decision Tree for the Use of Estrogen Replacement Therapy or Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women: Consensus Opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000;7:76-86.
13. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
14. **Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al.** The effect of raloxifene on risk on breast cancer in postmenopausal women- results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
15. **Cohen FJ, Lu Y.** Characterization of hot flashes reported by healthy postmenopausal women receiving raloxifene or placebo during osteoporosis prevention trials. *Maturitas* 2000;34:65-73.
16. **Moore RA.** Livial: A review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(Suppl):1-21.
17. **Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al.** Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-2063.
18. **Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ.** Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study *JAMA* 1997;277:543-547.
19. Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
20. **Seeman E.** Osteoporosis: trials and tribulations. *Am J Med* 1997;103(Suppl):74-87.
21. **Watts NB.** Postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:532-538.
22. The Writing Group for The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;276:1389-1396.
23. **Wimalawansa SJ.** A four year randomized controlled trial of hormone replacement and biphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998;104:219-226.
24. **Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al.** A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
25. **Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al.** Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten years follow-up from the Nurses's Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-762.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
27. **Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al.** Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-491.
28. **Colditz GA, Hankinson BSS, Hunter DD, et al.** The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-1593.
29. **Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA.** Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. *JAMA* 1999;281:2091-2097.
30. **Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC.** Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328-332.
31. **Freedman M, Martin JS, O'Gorman J, et al.** Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:51-56.
32. **C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ.** Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-1465.
33. **Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al.** for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000;132:689-696.
34. **Kalantaridou SN, Davis SR, Calis KA.** Hormone Replacement Therapy. DiPiro JT, Talbot RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (eds). In: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 5th Edition, McGraw-Hill eds, New York, NY, USA, 2002 pp 1491-1510
35. **Chrousos GP, Zoumakis E, Gravanis A.** The Gonadal Hormones and Inhibitors. In the *Appleton-Lange Textbook of "Basic and Clinical Pharmacology"* Katzung Editor McGraw-Hill Publishers, Boston 8th Edition 2000

Οι διευθύνσεις των αποδεκτών του περιοδικού  
προέρχονται από τους κατά τόπους  
Ιατρικούς και Φαρμακευτικούς Συλλόγους.  
Τυχόν μεταβολή τους πρέπει να αποστέλλεται  
στους οικείους συλλόγους, οι οποίοι παρακαλούνται  
να ενημερώνουν τον Ε.Ο.Φ.

## ΠΡΟΣΟΧΗ

Διανέμεται δωρεάν από τον Ε.Ο.Φ.  
Η μερική αναφορά στα κείμενα  
που δημοσιεύονται στα έντυπα  
του Ε.Ο.Φ. καθώς και  
η αναδημοσίευσή τους προϋποθέτουν  
σχετική βιβλιογραφική αναφορά  
και επιτρέπεται μόνο  
με γραπτή άδεια του εκδότη



Μεσογείων 284 - 155 62 Χολαργός, Αθήνα  
[www.eof.gr](http://www.eof.gr)  
Τηλ.: 210 6507297 - Fax: 210 6545534  
e-mail: [relation@eof.gr](mailto:relation@eof.gr)

ISSN: 1109-321



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔ. 1650/01