

TERAPIA DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ CU ESTROGENI ECVINI CONJUGAȚI

S. Dumitrescu*

REZUMAT

Cu cât numărul de femei ce se apropie de menopauză crește, rolul terapiei de înlocuire estrogenice devine o problemă de sănătate publică. Acest articol prezintă o vedere de ansamblu asupra celor mai importante opțiuni terapeutice ale menopauzei (estrogenii ecvini conjugați și rolul lor în tratamentul simptomelor, dar și a consecințelor deficitului postmenopauză de estrogeni).

Cuvinte cheie: menopauză, estrogeni ecvini conjugați

ABSTRACT

Hormonal replacemet terapy with conjugated equine estrogens

As the number of women approaching or entering menopause increases, the role of estrogen replacement therapy in prevention of disease is becoming a serious public health issue. The average life expectancy of a woman is nearly 80 years. Therefore, more than one-third of a woman's life may be spent in an estrogen-deficient state. This article provides an overview of the science of one of the leading therapeutic options for menopause: conjugated equine estrogens and its role in the treatment of symptoms and the prevention of long-term consequences of postmenopausal estrogen deficiency.

Key words: menopause, conjugated equin estrogens.

INTRODUCERE

Creșterea speranței de viață a populației în întreaga lume și - implicit - a populației de sex feminin face ca astăzi, femeile să-și petreacă o importantă etapă din viața în perioada de postmenopauză, iar problemele medicale legate de această perioadă reprezintă un important factor de sănătate publică. Tratarea acestor probleme este strâns legată de estrogenii ecvini conjugați (Premarin) care, de multă vreme, reprezintă un standard terapeutic în acest domeniu.

De peste 55 de ani, medicii prescriu PREMARIN pentru ameliorarea simptomelor de menopauză, cum ar fi bufeurile, transpirațiile nocturne și atrofiile urogenitale. De-a lungul anilor, PREMARIN a fost aprobat și pentru alte indicații. În prezent, PREMARIN este recomandat nu numai pentru ameliorarea simptomelor de menopauză, ci și pentru prevenirea consecințelor medicale pe termen lung ale deficitului de estrogen la femeile aflate la postmenopauză, inclusiv a osteoporozei și a bolii cardiovasculare.

PREMARIN

PREMARIN este o formă unică de terapie estrogenică de substituție (TES). PREMARIN reprezintă o gamă complexă de estrogeni cu diferite potențe în diferite țesuturi. Punct central a peste 3.500 de publicații, PREMARIN este - la ora actuală - cea mai cercetată terapie estrogenică de substituție. În Statele Unite, PREMARIN este medicamentul cel mai frecvent prescris, din toată gama de medicamente și reprezintă liderul de piață în majoritatea țărilor în care este comercializat. În ultimii ani, importanța PREMARIN-ului pentru protecția sănătății pe termen lung a femeilor a fost sporită în mod repetat, pe măsură ce cercetările epidemiologice și clinice au continuat să dovedească

avantajele acestui produs.

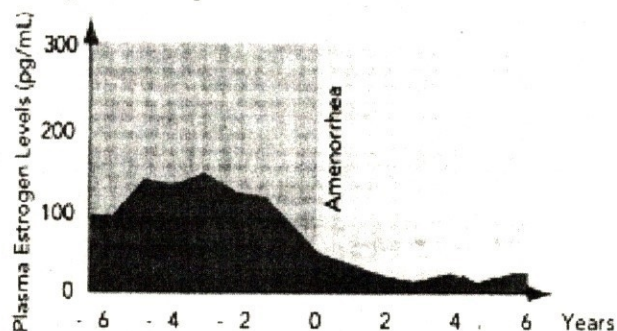


Figura 1. Nivele individuale și Nivelele de estrogen de la perimenopauză

*Adaptat după Trévoux et al, 1986

Femeile ajung la menopauză în mod natural la o vârstă medie de aproximativ 50 de ani. Încetarea menstruației este numai un semn de declin rapid în nivelul de estrogen din plasmă care apare în această perioadă (Figura 1). Această scădere a nivelului de estrogen atrage după sine o gamă întreagă de simptome imediate, prezentate în Tabelul 1. Majoritatea femeilor prezintă câteva, dacă nu toate simptomele, cu câteva grade de agravare. În orice caz, este important să se ia în considerare și alte efecte fiziologice mai serioase de la menopauză. Deficiența de estrogen duce la osteoporoză, la riscuri crescute de boala cardiovasculară, și la alte posibile procese degenerative din organism, inclusiv la boala Alzheimer, la căderea dinților, și la degenerarea maculară accelerată.

* Dr. Sorin Dumitrescu - Product Manager - WYETH WHITEHALL Export GMBH - Reprezentanța pentru România

Tabelul 1 Simptomele de menopauză*

Bufeuri	Stări depresive
Tulburări ale somnului	Dureri corporale
Palpitații	Crize de plâns
Insomnie	Pierderea concentrației
Oboseală	Uscăciune vaginală
Iritabilitate	Scăderea libidoului
Anxietate / Nervozitate	Act sexual dureros
Stări tensionate	Transpirații nocturne

* Adaptat după Whitehead și Godfree, 1992

În studiile clinice, s-a dovedit că PREMARIN tratează eficient simptomele timpurii ale menopauzei cum ar fi simptomele vasomotorii și atrofia urogenitală. La fel de importante sunt și efectele PREMARIN-ului în procesele degenerative pe termen lung asociate cu deficiența de estrogen. Douăzeci de ani de literatură medicală arată că PREMARIN-ul reduce pierderile de materie osoasă, previne fracturile osteoporotice și protejează împotriva bolilor cardiovasculare. Date care provin din studii recente sugerează că TES poate să ducă la scăderea riscului sau la întârzierea

aparitiei efectului bolii Alzheimer și la îmbunătățirea abilităților cognitive și a memoriei verbale, și că TES poate reduce riscul apariției cancerului de colon și a degenerării maculare datorate vârstei. Ca urmare a acestor date, nu este surprinzător că rata estimativă a mortalității s-a dovedit a fi mai mică la femeile aflate la menopauză și care folosesc TES decât la cele care nu folosesc terapii de substituție hormonală (THS, terapia de substituție a estrogenului plus un progestogen).

Nivelul intelectual al femeilor care aleg terapia de substituție a estrogenului este mai ridicat decât al celor care nu o folosesc. Cum femeile sunt din ce în ce mai informate în legătură cu avantajele pe termen lung ale terapiei de substituție a estrogenului, ele încep să folosească din ce în ce mai mult TES. În Statele Unite, de exemplu, în primul studiu național de examinare a nutriției și a sănătății (NHANES 1) din anii 1970, numai 20% din femeile aflate la menopauză și sub supraveghere medicală folosiseră THS de mai mult de 5 ani. Un studiu recent complementar a scos la iveală faptul că, între 1987 și 1992, numărul femeilor care au folosit THS timp de 5 ani sau mai mult a crescut până la 31%, o creștere de 54%. Printre femeile medic atât din Statele Unite cât și din Marea Britanie, un procent chiar mai mare folosesc THS. În Statele Unite, 47,4% de medici femei care se află la

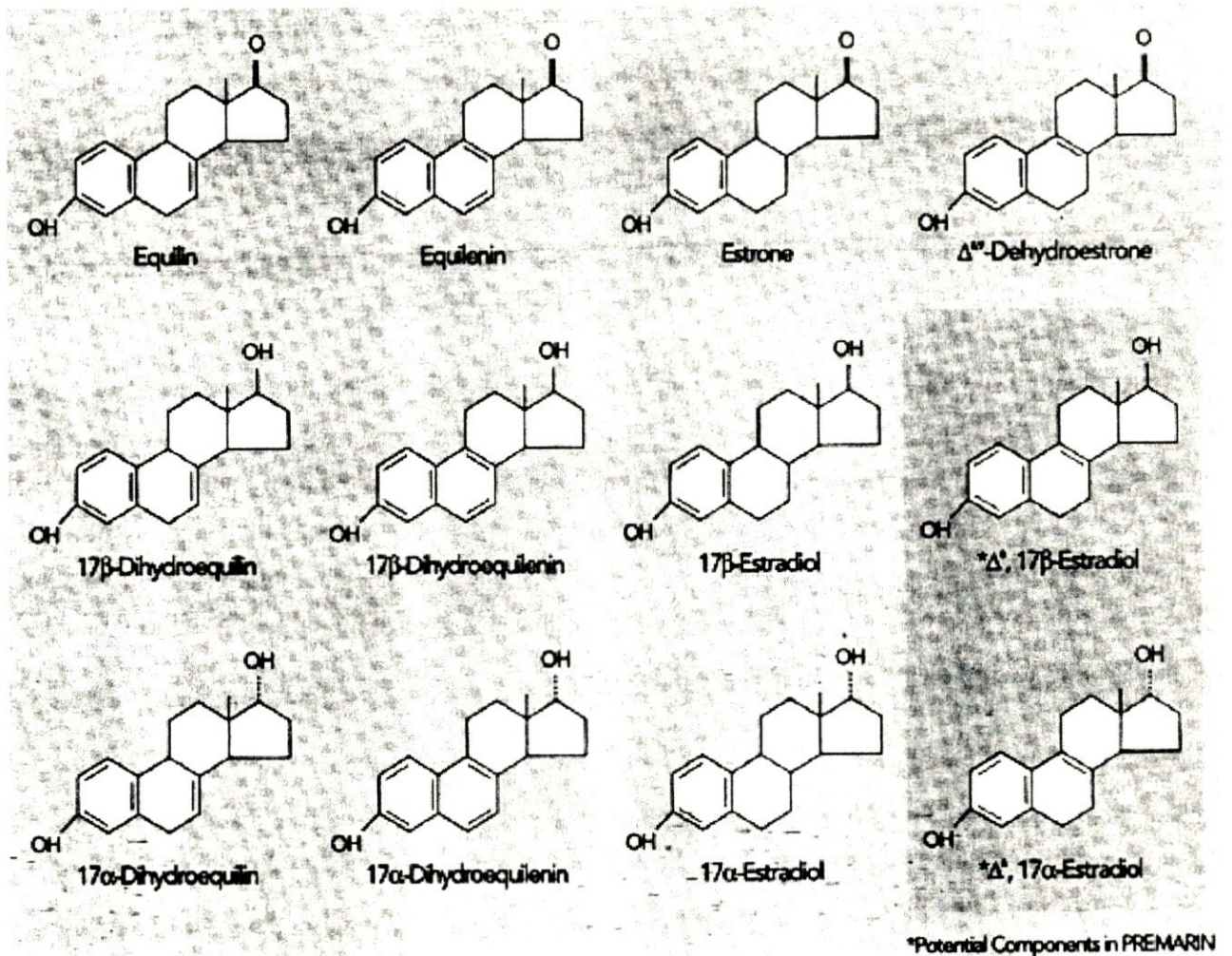


Figura 2 - Sulfatații acestor estrogeni se găsesc în PREMARIN.

Adaptat după Bhavnani, 1998

menopauză iau TES, iar în Marea Britanie, 51,9% au luat TES. Dintre medicii care folosesc THS în Marea Britanie, 60,9% au menționat prevenirea osteoporozei ca pe un motiv pentru continuarea tratamentului cu THS, iar 32,7% au menționat reducerea riscului de boala cardiovasculară. Aceste studii sugerează că, pe măsură ce femeile sunt mai informate în privința TES, respectarea tratamentului s-a îmbunătățit în mod spectaculos. Cu cât femeile află mai multe despre avantajele TES, cu atât e mai posibil să rămână pe un tratament pe termen lung.

Cum numărul femeilor care se apropie sau ajung la menopauză crește, rolul TES în prevenirea patologiei asociate acestui proces devine o problemă serioasă de sănătate publică. Media speranței de viață a unei femei este astăzi de aproximativ 80 de ani. De aceea, o femeie își petrece mai mult de o treime din viața într-o stare de deficiență de estrogen. Acest articol încearcă să ofere o prezentare generală despre PREMARIN, PREMELLA și CYCLO-PREMELLA și un rezumat al celor mai recente date clinice asupra rolului acestor produse în tratamentul simptomelor de menopauză și în prevenirea consecințelor pe termen lung ale deficienței de estrogen din postmenopauză cum ar fi: osteoporoza și boala cardiovasculară.

Indicațiile PREMARIN-ului

- Simptome vasomotorii moderate până la severe asociate cu deficiența de estrogen
- Prevenirea și controlul osteoporozei asociate cu deficiența de estrogen
- Scăderea riscului de boala coronariană și a mortalității asociate la femeile aflate la postmenopauză
- Vaginită atrofică și uretrită atrofică
- Hipoestrogenism

Farmacologie

PREMARIN, produs natural derivat din urina de iapă gestanta, conține cel puțin 10 esteri de estrogen (estrogeni ecvini conjugați [CEE]). Din acești zece esteri, de estrogenii saturați la inelul B sunt estrona, 17 β -estradiol, și 17 α -estradiol. Estrogenii cu structura de inel B nesaturat sunt equilin, 17 β -dihidroequilin, 17 α -dihidroequilin, equilenin, 17 β -dihidroequilenin, 17 α -dihidroequilenin, și Δ^8 -dehidroestrone (Figura 2).

Se așteaptă ca alți doi estrogeni, Δ^8 -17 β -estradiol și Δ^8 -17 α -estradiol, metabolizati ai Δ^8 -dehidroestrone, să fie izolați curând. Estrogenii conjugați (sulfatați) sunt solubili în apă și sunt hidrolizați în tractul gastrointestinal la o formă neconjugată, însă după absorbție sunt iar resulfatați. Ei circulă legați de o albumină serică sau de SHBG (sex hormone binding globulin). Majoritatea sunt inactivați direct în ficat, însă unii sunt excretați în bilă și reabsorbiți, fiind ulterior inactivați în ficat. În final, estrogenii sunt excretați în urină.

Estrogenii acționează de obicei prin fuzionarea cu un receptor estrogenic activat de un ligand (ER). Cei doi receptori estrogenici care sunt cel mai bine cunoscuți sunt receptorul clasic, ER α , și ER β , descoperit recent, ambele fiind produse ale unor gene separate. Până la descoperirea ER β , s-a presupus că numai ER α era responsabil pentru efectele estrogenului în ariile de fertilitate, la nivelul osului, și a sistemului cardiovascular. În orice caz, se pare că și ER β este distribuit în gonade, în oase, și în sistemul cardiovascular, ca și în alte țesuturi cum ar fi creierul. ER β se poate găsi în creier sugerând existența unui posibil mecanism de

îmbunătățire vizibilă a percepțiilor și a unor efecte pozitive în cazul bolii Alzheimer la femeile care iau TES. Dovezi recente sugerează posibilitatea existenței mai multor isoforme ale ER β cum ar fi ER β_2 , care se găsește în cantități egale cu ER β în ovare, în prostată, în glanda pituitară și în mușchi. Oricum, ER β se găsește în cantități de la 2 până la 6 ori mai mari decât ER β_2 în cortexul frontal, în hipocamp și în hipotalamus. ER β_2 leagă estradiolul cu o afinitate mai mică decât ER α sau ER β , însă legarea de estradiol duce la inițierea transcripției în toți receptorii. Interesant este faptul că, pentru activarea transcripției, ER β_2 are nevoie de estradiol în concentrații de 1.000 mai mari decât cele cerute de ER β .

Toți estrogenii identificați în PREMARIN sunt activi din punct de vedere biologic (Figura 3). Câțiva din acești estrogeni s-au dovedit a avea afinități specifice unor țesuturi.

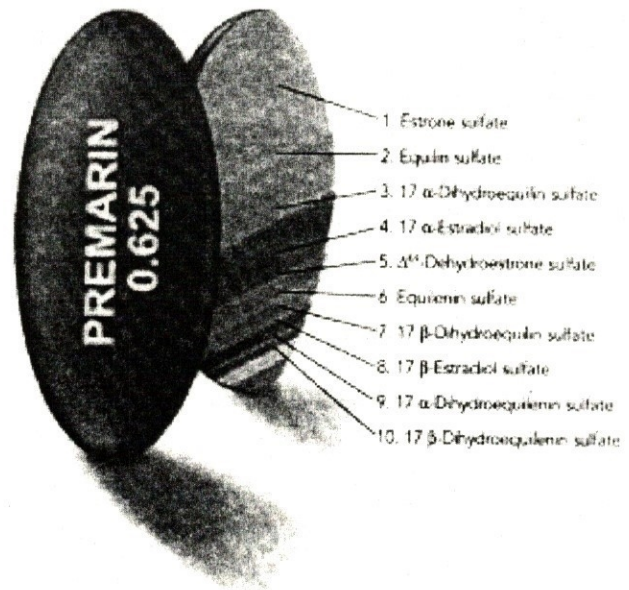


Figura 3 - Câțeva componente principale ale estrogenului din tabletele de PREMARIN

Prezența mai multor receptori estrogenici, distribuiți cu precădere în țesuturile specifice, sugerează existența unui mecanism prin intermediul căruia diverșii estrogeni din PREMARIN – cu afinități diferite față de fiecare receptor – pot să exercite efecte specifice țesuturilor. De exemplu, un estrogen poate să ducă la o ameliorare puternică a simptomelor vasomotorii, pe când un altul poate fi mai eficient în prevenirea pierderii de masă osoasă. Aceste diferențe pot reflecta în parte distribuția diferită a receptorilor estrogenici în diferite țesuturi. Cercetările au arătat că 0,25 mg de sulfat de equilin administrat oral este cel puțin la fel de eficient în tratamentul simptomelor de menopauză ca și 0,625 mg de PREMARIN administrat pe cale orală, iar 0,31 și 0,625 mg de sulfat de equilin sunt de până la 8 ori mai puternice decât doze similare de sulfat de estron în stimularea producerii de SHBG și de angiotensinogen. Alt estrogen conjugat, sulfatul de 17 α -dihidroequilenin, s-a dovedit în procesele clinice că micșorează independent nivelele de colesterol, fără să sporească greutatea uterină. Estrogenii din PREMARIN pot

fi clasificați după afinitățile lor față de diferiții receptori estrogenici sau potrivit puterii lor de activare a genelor. Prezența în PREMARIN a mai multor componente active care prezintă afinități individuale și complexe în diferite țesuturi poate ajuta la explicarea unui șir de avantaje clinice ale PREMARINULUI (Tabelul 2).

Astfel, efectul farmaceutic al PREMARINULUI, se bazează pe afinități complexe și pe acțiuni ale țesuturilor specifice ale componentelor sale estrogenice individuale. Descoperirea mai multor receptori estrogenici sugerează că mulți estrogeni din PREMARIN pot interacționa preferențial cu anumiți receptori și în țesuturile specifice, oferind PREMARIN-ului unicitate printre terapiile actuale de substituție a estrogenului. Administrația Americană pentru Controlul Alimentelor și Medicamentelor (FDA) a declarat recent: "Pe baza informațiilor recente pe care le avem la dispoziție, în prezent nu există nici o metodă de a ne asigura că formele generice sintetice ale PREMARIN-ului au aceleași componente ca și medicamentul din gama cu același nume. Acest lucru este esențial pentru a determina dacă acestea sunt echivalente cu medicamentul din această gamă, și mai reprezintă și o cerință legală pentru aprobarea lor. Formulele sintetice nu conțin același număr sau aceeași combinație de estrogeni și, de aceea, nu se poate spune că prezintă aceleași avantaje ca și PREMARIN-ul".

Tabelul 2. Afinitățile de legare ale estrogenilor din PREMARIN la receptorii estrogenici și activarea genetica la nivelul promotorului C-3*:

Poziție	Legarea de ER	Promotorul C-3 de activare a genelor
1	17 β -Estradiol	17 β -Estradiol
2	17 β -Dihidroequilin	$\Delta^{8,9}$ Dehidroestron
3	17 β -Dihidroequilenin	Estron
4	17 α -Dihidroequilin	17 β -Dihidroequilenin
5	17 α -Estradiol	Equilenin
6	Estron	17 β -Dihidroequilin
7	Equilin	Equilin
8	17 α -Dihidroequilenin	17 α -Dihidroequilin
9	$\Delta^{8,9}$ Dehidroestron	17 α -Dihidroequilenin
10	Equilenin	17 α -Estradiol

*Date consemnate în dosar, Laboratoarele Wyeth-Ayerst.

În concluzie:

- PREMARIN-ul este un complex de cel puțin 10 estrogeni diferiți.
- Multiplii receptori estrogenici care se găsesc în organism sunt implicați în realizarea efectului PREMARIN-ului.
- Diferitele componente ale PREMARIN-ului se leagă preferențial de diferiți receptori și au tendința de a se lega preferențial la un receptor față de altul.
- Estrogenii sintetici nu pot oferi aceleași avantaje ca și PREMARIN-ul pentru că nu au același număr de combinații de estrogen și nu se poate spune că se leagă de receptorii estrogenici în același fel.

- PREMARIN scade semnificativ severitatea și frecvența simptomelor vasomotorii, previne și controlează osteoporoza (rezultând un risc scăzut de fracturi debilitante) și reduce riscul factorului principal de mortalitate la femei – boala cardiovasculară.

PREMELLA și CYCLO-PREMELLA

PREMELLA și CYCLO-PREMELLA reprezintă ultima achiziție în familia de produse PREMARIN.

PREMELLA și CYCLO-PREMELLA conțin aceeași formulă de estrogeni extrem de eficace, activi biologic, ca cea găsită în PREMARIN, plus un progestogen (acetat de medroxiprogesteron [MPA]). În cazul femeilor cu uter intact, progestogenul se dă în combinație cu estrogenul în cadrul terapiei de substituție hormonală (THS), pentru a reduce incidența hiperplaziei endometriale și a cancerului de endometru. În ultima vreme, informații clinice relevante, privitoare la rezultatele pozitive ale PREMELLA și CYCLO-PREMELLA, sunt prezentate în mod continuu de către cercetătorii din întreaga lume. Noile informații asupra receptorilor de estrogen, ca și noile informații asupra elementelor componente ale PREMARIN-ului, sugerează că majoritatea estrogenilor din PREMELLA și CYCLO-PREMELLA au specificitate de țesut, ceea ce poate explica multitudinea efectelor benefice pe care le are PREMARIN-ul asupra întregului organism. Ca și în cazul PREMARIN-ului, PREMELLA și CYCLO-PREMELLA ameliorează simptomele vasomotorii, previn și tratează atrofia urogenitală și protejează împotriva osteoporozei, reducând astfel riscul fracturilor cu urmări grave. Datele studiilor recente sugerează că THS poate oferi și alte avantaje. Numeroase studii epidemiologice au indicat o reducere semnificativă a riscului de boli cardiovasculare. Mai mult, cercetătorii sugerează și riscuri reduse de maladie Alzheimer, de cancer la colon, de pierdere a dinților, de degenerare maculară legată de vârstă și de mortalitate cauzată de alți factori.

Indicații pentru PREMELLA și CYCLO-PREMELLA

PREMELLA și CYCLO-PREMELLA sunt indicate în tratamentul simptomelor vasomotorii moderate pînă la severe asociate deficitului de estrogen, în prevenirea și controlul osteoporozei asociate cu deficitul de estrogen și în tratamentul vaginitei atroifice și al uretritei atroifice.

Alegerea schemei de tratament

PREMELLA și CYCLO-PREMELLA oferă ambele aceeași doză zilnică de 0,625 mg estrogeni conjugați ca și PREMARIN combinată cu MPA continuu sau ciclic în diferite doze (Figura 4).

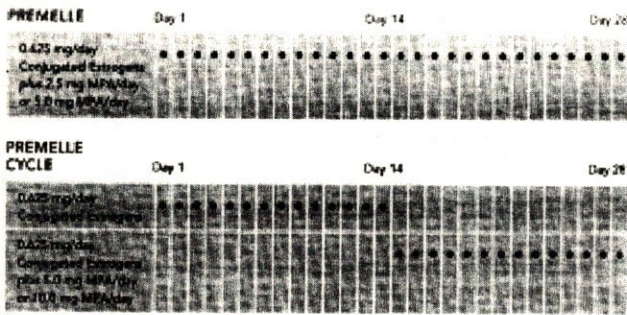


Figura 4 - Schemele de tratament PREMELLA și CYCLO-PREMELLA în THS

PREMELLA: Pentru femeia care preferă să evite sângerarea lunară

Un drajeu pe zi

• Un drajeu administrat pe cale orală de 0,625 mg PREMARIN plus 2,5 mg MPA

(PREMELLA2,5), sau 5,0 mg MPA (PREMELLA 5) luat zilnic timp de 28 de zile

Una din cauzele citate cel mai des pentru absența rezultatelor pozitive în THS este faptul că femeile ezită să accepte revenirea sângerărilor vaginale după menopauză. PREMELLA a fost creat special pentru femeia care preferă să evite sângerarea lunară. Majoritatea femeilor ajung la amenoree în 6 luni cu PREMELLA. Dacă atingerea celei mai mari rate a amenoreei este importantă pentru obținerea unor rezultate bune, ar fi bine să se înceapă cu PREMELLA 5. Totuși, este important ca și pacienta și medicul să știe la ce să se aștepte de la tratamentul cu PREMELLA, mai ales în primele luni, când femeile prezintă adeseori sângerări neregulate înainte să ajungă la amenoree.

CYCLO-PREMELLA: Pentru femeia care preferă sau necesită o sângerare lunară previzibilă

Un drajeu pe zi

• Un drajeu administrat pe cale orală de 0,625 mg PREMARIN luat din ziua 1 până în ziua 14

• Un drajeu conținând 0,625 mg PREMARIN și 5 mg sau 10 mg MPA luate din ziua 15 până în ziua 28

PREMELLA și CYCLO-PREMELLA conțin același amestec complex de estrogeni naturali care se găsesc și în PREMARIN. De aceea, decizia Administrației Americane pentru Controlul Alimentelor și Medicamentelor (FDA) ce spune că nici un agent sintetic nu este identic cu PREMARIN-ul, se aplică și pentru PREMELLA și CYCLO-PREMELLA:

O serie de produse, inclusiv sulfatul piperazinic de estrogen, estradiolul micronizat și plasturii transdermali de estradiol, sunt aprobate pentru aceleași indicații terapeutice ca și PREMARIN-ul. Deși indicațiile acestor produse sunt foarte asemănătoare, acestea nu conțin aceleași ingrediente active ca PREMARIN-ul și nici nu se poate spune că sunt identice sau intersanjabile cu PREMARIN-ul. De fapt, aceste produse prezintă diferențe în ceea ce privește eficacitatea estrogenică și profilul farmacodinamic.

Rolul MPA

În cazul femeii aflate la postmenopauză, al cărei uter este intact, riscul de hiperplazie endometrială și de carcinom endometrial crește o dată cu utilizarea estrogenului. S-a dovedit însă că adăugarea progestogenului pentru un ciclu

de mai mult de 10 zile reduce semnificativ riscul de hiperplazie endometrială și riscul de carcinom endometrial. Progestogenele acționează asupra endometrului contracarând activitatea mitotică stimulată de estrogen, sau modificând producția intracelulară de proteine. Se recomandă acum includerea unui progestogen, alături de estrogen, în cazul femeilor cu uter intact. Progestogenul care se găsește în PREMELLA și CYCLO-PREMELLA este MPA. În cadrul unui studiu larg, placebo-controlat, care a inclus 1.385 de femei cu biopsie endometrială, incidența hiperplaziei endometriale la 6 și 12 luni a fost $\leq 1\%$ pentru toate dozele de PREMELLA și CYCLO-PREMELLA.

Eficacitatea MPA-ului - un derivat de progesteron - a fost dovedită de mult, fiind folosit clinic de peste 30 de ani. Alte progestogene folosite în THS, cum ar fi norethindrona sau norethindron acetatul, sunt derivați ai testosteronului și pot prezenta o anumită activitate androgenică ce se poate asocia cu fenomene ca: acneea, hipersecretia seboreică etc. MPA este absorbit rapid când este administrat oral și cunoaște o distribuție tisulară extensivă. Nu s-au raportat interacțiuni semnificative între MPA și alte medicamente, inclusiv estrogenii conjugați.

Studiile clinice au demonstrat că adăugarea MPA în THS nu interferează cu eficacitatea PREMARIN-ului în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de menopauză la femeile aflate la postmenopauză. S-a mai arătat de asemenea că MPA nu atenuează rezultatele pozitive pe termen lung asociate cu PREMARIN-ul.

Protecția endometrială

Observarea faptului că riscul de hiperplazie endometrială și de carcinom endometrial crește o dată cu folosirea netamponată a estrogenului a stimulat o activitate de cercetare intensă. Dat fiind că TES este un tratament atât de eficace pentru femeile cu simptome vasomotorii și cu pierderi de masă osoasă la postmenopauză, era nevoie de un tratament care să reducă și riscul de hiperplazie endometrială sau carcinom la femeile cu uter intact. Mai multe echipe de cercetători s-au ocupat de acest subiect, raportând efectele pozitive date de adăugarea MPA PREMARIN-ului. Datele cele mai complete disponibile privitoare la adăugarea unui progestogen în TES pentru a evita hiperplazia endometrială se referă la PREMARIN plus MPA. Aceste date se referă la doze de 0,625 mg PREMARIN plus 2,5; 5 sau 10 mg de MPA într-o schemă de tratament continuă sau ciclică și nu pot fi extrapolate altor combinații de estrogen / progestogen.

Date clinice

Incidența hiperplaziei endometriale la femeile aflate la postmenopauză și care iau estrogeni conjugați (PREMARIN) cu acetat de medroxiprogesteron, sau numai estrogeni conjugați

Cel mai mare studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, investigând uzul estrogenilor ecvini conjugați și al combinațiilor de progestogen, a fost efectuat de către Grupul de Studiu al Menopauzei și raportat de către Woodruff și Pickar. Cercetarea a inclus date din 99 de centre din Statele Unite și Europa care au monitorizat 1.724 de femei la postmenopauză pe parcursul unui an de terapie. Studiul a comparat grupuri de femei sănătoase (cu vârste cuprinse între 45 - 65 de ani) care au primit 4 doze combinate de PREMARIN / MPA și un grup care a primit numai PREMARIN (Tabelul 3).

Tabelul 3. Grupuri de tratament în cadrul experimentului Grupului de studiu al menopauzei

A. 0,625 mg PREMARIN plus 2,5 mg MPA zilnic pentru 28 de zile (PREMELLA 2,5)

B. 0,625 mg PREMARIN plus 5,0 mg MPA zilnic pentru 28 de zile (PREMELLA 5)

C. 0,625 mg PREMARIN zilnic în zilele 1 - 14, iar apoi

0.625 mg PREMARIN plus 5,0 mg MPA zilnic în zilele 15 - 28 (CYCLO-PREMELLA 5)

D. 0,625 mg PREMARIN zilnic în zilele 1 - 14, iar apoi

0.625 mg PREMARIN plus 10,0 mg MPA zilnic în zilele 15 - 28 (CYCLO-PREMELLA 10)

E. 0,625 mg PREMARIN zilnic pentru 28 de zile

Grupurile nu au prezentat diferențe în ceea ce privește caracteristicile de bază, cum ar fi vârsta, vârsta la menopauză, timpul scurs de la menopauză, sau greutatea corporală. La 6 și 12 luni au fost analizate biopsiile țesuturilor endometriale. După 12 luni, hiperplazia endometrială a fost găsită la 1% sau mai puțin din pacientele celor 4 grupuri care au inclus MPA, în timp ce 20% din pacientele grupului care au luat numai estrogeni netamponați au fost diagnosticate cu hiperplazie endometrială. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește incidența hiperplaziei endometriale în cadrul celor 4 grupuri care au luat MPA, și nu a existat nici o diferență statistică între schemele de tratament continue combinate și cele secvențiale. Autorii au tras concluzia că *adăugarea MPA într-un tratament cu PREMARIN reduce incidența hiperplaziei endometriale, indiferent dacă tratamentul este continuu sau ciclic* (Tabelul 4).

Tabelul 4. Incidența hiperplaziei endometriale la 6 și 12 luni în cadrul experimentului Grupului de Studiu al Menopauzei

Grup de tratament	Nr.	Paciente cu specimene de biopsie pozitive		Comparare cu estrogeni netamponați
		Nr.	%	
6 luni				
PREMELLA2.5	295	1	< 1	P < 0,001
PREMELLA5	291	0	0	P < 0,001
CYCLO-PREMELLA5	293	1	< 1	P < 0,001
CYCLO-PREMELLA10	292	0	0	P < 0,001
PREMARIN	298	21	7	—
12 luni				
PREMELLA2.5	279	2	< 1	P < 0,001
PREMELLA5	274	0	0	P < 0,001
CYCLO-PREMELLA5	277	3	1	P < 0,001
CYCLO-PREMELLA10	272	0	0	P < 0,001
PREMARIN	283	57	20	—

Efectele Terapiei de substituție hormonală (THS) asupra histologiei endometriale la femeile aflate la postmenopauză

The Postmenopausal Estrogen / Progestogen Study Group (PEPI) Trial

Acesta reprezintă cel mai lung studiu prospectiv efectuat până la ora actuală asupra efectelor avute de estrogeni conjugați în monoterapie și de estrogeni conjugați plus MPA. Pe parcursul acestui experiment, care a durat 3 ani și a fost sponsorizat de guvern, un total de 596 femei aflate la postmenopauză (cu vârste cuprinse între 45 - 64 ani) au fost repartizate în mod randomizat într-unul din cele 5 grupuri de tratament (Tabelul 5).

Tabelul 5. Grupuri de tratament în cadrul studiului PEPI

1. Placebo pentru 28 de zile
2. 0,625 mg PREMARIN zilnic pentru 28 de zile
3. 0,625 mg PREMARIN zilnic pentru 16 zile, apoi 0,625 mg PREMARIN plus 10 mg MPA zilnic pentru 12 zile
4. 0,625 mg PREMARIN plus 2,5 mg MPA zilnic pentru 28 de zile
5. 0,625 mg PREMARIN zilnic pentru 16 zile, apoi 0,625 mg PREMARIN plus 200 mg progesteron micronizat (MP) zilnic pentru 12 zile

La sfârșitul experimentului de 3 ani, nu a existat nici o diferență în ceea ce privește incidența specișnelor de biopsie anormală între femeile care au primit placebo și cele care au primit tratament cu un estrogen plus progestogen (Figura 5). Nu a existat nici un caz de carcinom endometrial în nici unul din grupurile care au luat MPA. Toate schemele de tratament cu PREMARIN plus progestogen (MPA sau progesteron micronizat) studiate în cadrul acestui experiment (grupele 3, 4 și 5 în Tabelul 5) s-au dovedit la fel de eficace în prevenirea hiperplaziei ca și la femeile care au primit placebo. Autorii au tras concluzia ca: *"Mai rămâne încă de studiat dacă alte progestogene, alte doze ale aceluiași progestogen, sau alte scheme de tratament cu progestogen sunt la fel de eficace în prevenirea hiperplaziei endometriale."*

Incidența hiperplaziei endometriale

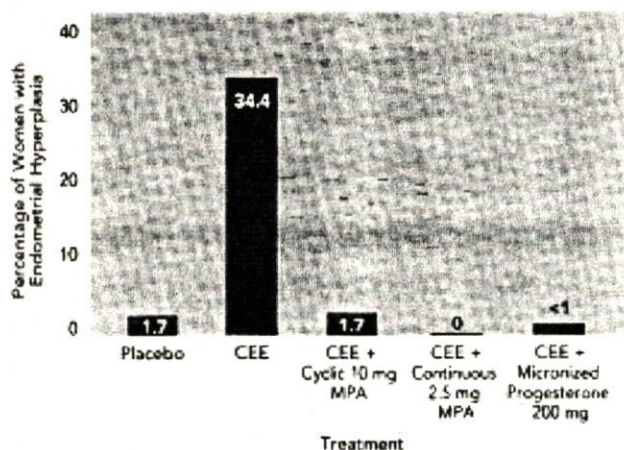


Figura 5 - Incidența hiperplaziei endometriale după 36 de luni, la femeile primind diferite scheme de tratament THS. Adaptată după The Writing Group for the PEPI Trial, 1995

Tratament

Puncte cheie

- MPA este folosit clinic de peste 30 de ani.
- PREMELLA se poate administra pentru a evita sângerările ciclice.
- CYCLO-PREMELLA poate fi folosit când se dorește pastrarea sîngerării ciclice lunare.
- Atît în PREMELLA cit și în CYCLO-PREMELLA, estrogenii conjugati sunt prezenti în doza de 0,625 mg. PREMELLA conține 2,5 mg sau 5 mg de MPA,

iar CYCLO-PREMELLA conține 5 mg MPA, și astfel nivelul progestogenului poate fi dozat pe baza nevoilor individuale.

- MPA reduce riscul de hiperplazie endometrială, ce poate fi un factor precursor al cancerului endometrial asociat cu folosirea estrogenului în monoterapie la femeile cu uter intact.
- MPA nu interferă cu eficacitatea PREMARIN-ului.
- În urma celui mai mare experiment clinic cu MPA, s-a raportat că 1% sau mai puține femei au fost diagnosticate cu hiperplazie endometrială în urma tratamentului cu PREMELLA sau CYCLO-PREMELLA.
- Datele strânse în cadrul unui mare studiu prospectiv au indicat că ratele de hiperplazie endometrială la pacientele care au urmat tratament cu PREMARIN / MPA au fost similare cu ale pacientelor care au luat placebo.

Concluzii

În concluzie se poate afirma ca familia de produse PREMARIN (PREMARIN, PREMELLA și CYCLO-PREMELLA) reprezintă un arsenal terapeutic important aflat la dispoziția clinicienilor și care exercita rol important atît în ameliorarea calitatii vieții femeilor aflate în perioada de menopauza cit și în rezolvarea unei serioase probleme de sănătate publică prin efectul favorabil complex asupra patologiei cardio-vasculare și a osteoporozei asociate cu menopauza.

Bibliografia la Reprezentanța pentru România a companiei Wyeth –Whitthall Export GmbH.