

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Catedra obstetrică și ginecologie

Liliana PROFIRE

**TERAPIA DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ
ÎN MENOPAUZĂ. OPINII PRO ȘI CONTRA**

(Indicații metodice)

Chișinău, 2019

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr.3 din 12.05.17)

Autor: Liliana PROFIRE, dr. șt. med., Catedra obstetrică și ginecologie nr.1 a USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

Marin Rotaru, dr. hab. șt. med., prof. univ., IMSP Institutul Mamei și Copilului

Nicolae Bacinschi, dr. hab. șt. med., prof. univ., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

Indicațiile metodice „Terapia de substituție hormonală în menopauză. Opinii pro și contra” au drept scop elucidarea unei probleme dificile și controversate, cu multe lucruri neclare și polemică în administrare. Această lucrare cuprinde o informație complexă despre THM – componentele hormonale, farmacoterapie, mecanismul de acțiune, efecte, beneficii și riscuri în administrare în diferite maladii coexistente – și este destinată medicilor care preconizează tratamentul prin substituție hormonală la pacientele în menopauză, medicilor rezidenți, medicilor obstetricieni-ginecologi, medicilor endocrinologi și medicilor de familie în cadrul instruirii postuniversitare.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Profire, Liliana.

Terapia de substituție hormonală în menopauză.
Opinii pro și contra : (Indicații metodice) / Liliana Profire ; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra obstetrică și ginecologie. – Chișinău : S. n., 2019 (Tipogr. "Print Caro"). – 72 p. : fig., tab.

Bibliogr.: p. 65-71 (104 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-56-656-8.

618.173(076.5)

P 93

IN MEMORIAM

*Cu recunoștință profundă dedic această lucrare
profesorului universitar Petru Roșca – personalitate
de mare prestigiu în obstetrică și ginecologie, un
pedagog strălucit, care nu poate fi dat uitării de cei
care au avut onoarea și norocul să-l cunoască și
să-l aibă în preajmă.*



INTRODUCERE

Tema acestei lucrări, propusă spre atenția cititorilor, este controversată, plină de prejudecăți. Cu părere de rău, aplicarea THS nu întotdeauna este percepută corect în comunitate, inclusiv printre medici, având atât susținători înflăcărați, cât și oponenți convinși.

Menopauza este o etapă inevitabilă a vieții fiecărei femei care supraviețuiește după vârsta de 45 de ani. Adică, ea survine la vârsta când femeia este în plină activitate socială și profesională. Făcând o comparație între secole, constatăm că în ultimele decenii, numărul femeilor care trec menopauza a crescut, crescând concomitent și numărul pacienților cu evoluție patologică a acesteia (60-80%), dintre care doar 10-15% apelează la ajutor medical.

Deficiența de E_2 la început relativă, apoi absolută este cauza unor tulburări somatice și psihice, care pot genera anumite dereglări comportamentale cu un impact considerabil asupra sănătății pacienților, modificări de involuție în organele genitale, modificări în activitatea funcțională a organelor extragenitale și diferite tipuri de reacții metabolice, toate fiind asociate cu dezvoltarea unor maladii (cardiovasculare, neurodegenerative, osteoporoză, diabet zaharat tip 2 etc.), ce servesc drept indicatori ai procesului de îmbătrânire.

În prezent, THS este considerată unul dintre cele mai eficiente remedii de contracarare a simptomelor menopauzei, principiul de bază al căreia este substituția exogenă cu hormoni sexuali feminini [91]. Gama remediilor hormonale este destul de variată și continuă să se extindă constant odată cu indicațiile pentru utilizarea acestora [10, 45]. Utilizarea THS la pacientele în menopauză are o vechime de peste 60 de ani, cu schimbări ale atitudinii și viziunii medicilor și populației feminine față de acest tratament. Astfel, THS a avut o popularitate deosebită la sfârșitul sec. XX – începutul sec. XXI (2002-2003), până la lansarea rezultatelor unor studii (HERS, HERS II, Women's Health Initiative Study, Million Women Health), care au demonstrat creșterea numărului complicațiilor (AVC, TEV/TEA, cancer de sân) la pacientele utilizatoare de THS. Concluziile lansate de aceste studii au influențat și au schimbat completamente mentalitatea populației și a medicilor referitor la substituția hormonală în menopauză în toată lumea, inclusiv în R. Moldova. Însă, studiile efectuate în ultimii 18 ani au arătat că, în pofida acestor riscuri, femeile cu/fără THS au avut o rată similară a mortalității cauzate de cancerul de sân și de maladiile cardiovasculare [21]. Până în prezent, nu a fost găsită o altă cale mai eficientă, simplă, inofensivă de soluțio-

nare a problemelor de sănătate la femeile în menopauză. Există multe opțiuni alternative de tratament al simptomelor disfuncției ovariene de menopauză, eficacitatea cărora este incomparabilă cu THS din aspect etiopatogenic. THS este „standardul de aur” și constituie indicația de bază în tratamentul simptomelor cauzate de hipoestrogenemie, administrarea precoce a căreia determină acțiune concomitent benefică asupra cogniției, oaselor, vaselor, influențează benefic diferite tipuri de reacții metabolice etc. [3, 29, 89].

Indiscutabil, substituția hormonală implică niște riscuri care nu sunt indiferente vis-à-vis de sănătatea pacientelor, astfel încât eficacitatea și siguranța ei depind de un șir de factori, dintre care cei mai importanți sunt starea de sănătate individuală a pacientei și alegerea corectă a componentelor hormonale ce urmează a fi substituite, a dozelor acestora, a căii și regimului lor de administrare. Cunoașterea unor reguli bine determinate, bazate pe rezultatele studiilor multiple, a farmacoterapiei componentelor hormonale ale THS, monitorizarea obligatorie și disciplina pacientei permit flexibilitate în acțiunile medicilor pe parcursul tratamentului, cu obținerea maximă a beneficiilor. Implementarea THS la pacientele în menopauză, cu luarea în considerație a principiilor acesteia, stipulate în protocoalele internaționale, poate contribui la reducerea mortalității premature printre femei (< 65 ani), la creșterea speranței de viață și la menținerea capacităților funcționale de autodeservire. În caz contrar, îngrijirea lor în postmenopauza avansată devine o povară pentru familie și societate.

ABREVIERI

ACTH – hormon adrenocorticotrop
AVC – accident vascular cerebral
AT – antitrombină
BRCA₁, BRCA₂ – genele 1 și 2 ale cancerului de sân
CBG – globulina de legare a corticosteroizilor (cortizolului)
COC – contraceptive orale combinate
DHEA – dehidroepiandrotestosteron
DMO – densitate minerală osoasă
E₁ – estron
E₂ – estradiol
E₃ – estriol
EE – etinil-estradiol
EEC – estrogene equine conjugate
ER – receptor de estrogene
FDA – Agenția Federală Americană pentru Hrană și Medicamente
GABA – acid gamaaminobutiric
HFS – hormon foliculostimulant
HDL – lipoproteide cu densitate înaltă
HERS – Heart and Estrogen/progestin Replacement study
IMC – indicele masei corporale
IOP – insuficiență ovariană prematură
LDL – lipoproteide cu densitate joasă
MPA – medroxyprogesteron acetat
NO – oxid nitric
PC – proteina C
PS – proteina S
SERM – modulator selectiv al receptorului de estrogene
SHBG – globulina de legare a hormonilor sexuali
SNC – sistem nervos central
SSRI – inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
TEA – trombembolie arterială
TEV – trombembolie venoasă
THE – terapie hormonală doar în bază de estrogene
THM – terapie hormonală menopauzală
THS – terapie hormonală de substituție
THE+P – terapie hormonală combinată cu estrogen și progesteron
t-PA – activator al plasminogenului tisular
PAI – inhibitor al activatorului plasminogenului
TA – tensiune arterială
TBG – globulină de legare a hormonilor tiroidieni
T₄, f T₄ – tiroxină, tiroxină liberă

I. COMPONENTELE HORMONALE DE SUBSTITUȚIE ÎN MENOPAUZĂ

1. Estrogenele. Farmacoterapia, mecanismul și efectele acțiunii lor.

Farmacoterapia estrogenului. Termenul *estrogen natural* versus *estrogen sintetic* este adesea utilizat pentru a face distincție între diferite componente estrogenice incluse în substituția menopauzală. Părerea precum că estrogenele naturale semnifică sursa și proveniența lor naturală (vegetală sau animală) sau se referă la structura lor chimică, identică cu cea de origine umană, este confuză. În realitate, estrogenele naturale sunt hormoni steroizi, secretați doar în organismul feminin (E_1 , E_2 , E_3), preponderent de ovare și placentă, iar în cantități mici – și de țesutul adipos, glanda mamară, creier etc. Astfel de secreție hormonală este menținută până la menopauză, după care, E_1 asigură cu estrogene organismul femeii în postmenopauză.

Importanța și utilitatea estrogenelor de substituție se reduc, de fapt, nu la originea, ci la efectele lor apropiate estrogenelor umane, ce realizează mai puține efecte adverse decât analogii lor sintetici. Însă, toate formele estrogenice utilizate în substituție, indiferent de originea și structurile lor chimice, sunt supuse unor procedee chimice de extragere și de preparare, considerate, din acest punct de vedere, sintetice. Astfel, termenul *estrogene bioidentice* este propus a fi folosit în schimbul noțiunii *estrogene naturale* și semnifică medicamentele compuse pe bază de diferite fracții ale estrogenului, includerea cărora în THM este mai sigură și mai eficientă, comparativ cu derivații lor „adevărați” sintetici (etinil-estradiol). 17- β -estradiol, estradiol valerat, estrogenele equine conjugate, estron, estriol sunt estrogene ce concurează pentru termenul *estrogene bioidentice*, fiind prezentate în ordine descrescândă după activitatea lor hormonală. Cu scop de substituție hormonală la pacientele în peri- și postmenopauză, sunt utilizate atât estrogenele bioidentice, în diverse forme și căi de administrare, cât și derivatul sintetic al estradiolului – etinil-estradiol (*tab.1*).

17- β -estradiol, estradiol valerat sunt componentele de bază ale THM. După structura chimică, modelul interacțiunii cu receptorii estrogenici din organele-țintă, ele sunt analogii estradiolului uman. Derivații bioidentici ai E_2 posedă cea mai înaltă activitate biologică, comparativ cu alte fracții estrogenice utilizate în THM. 17- β -estradiol estradiol valerat se produc sub diverse forme cu acțiune sistemică (tablete, plasture transdermic, implant, gel, cremă transdermică,

injecții, spray) și topică (supozitoare, tablete, ovule, inele, cremă) (*tab. 1*). Administrate pe cale orală, sunt metabolizate la diferite niveluri ale tractului gastrointestinal (în E_1 , sulfat de estron, sulfat de estradiol), inițial fiind constatată o creștere în pantă a nivelului E_2 în circulație, urmată de creșterea secundară a nivelului E_1 . Creșterea secundară a nivelului E_1 prelungește răspunsul E_2 administrat oral prin extinderea duratei activității biologice a E_2 , în pofida faptului că E_1 este fracția estrogenică cu activitate mai slabă. Mai puțin de 5% din E_2 administrat prin prim-pasaj pătrunde neschimbat în circulație. De aceea, adesea, pentru atingerea obiectivului terapeutic pe această cale, sunt necesare doze mai mari de E_2 (1-2-4 mg).

Componentele E_2 pentru administrare parenterală sunt produse sub formă de plasture transdermic (tip rezervuar, tip matrice), gel, cremă, injecții și implant subcutanat. E_2 administrat sub formă de plasture pătrunde în patul microcirculator al dermei, apoi direct în circulația generală, evitând metabolizarea în tractul gastrointestinal și ficat. Astfel, E_2 administrat sub această formă este o opțiune de tratament al pacientelor care suferă de boli gastrointestinale, hepatice și al pacientelor la care administrarea enterală a hormonilor crește riscul dezvoltării complicațiilor (trombotice, cardiovasculare, AVC). *Plasturele tip rezervuar* conține o matrice polimerică pe bază de gel alcoolizat și E_2 (2-4-8 mg). Între 25 și 100 μg de E_2 (în funcție de doza acestuia în matrice) sunt difuzate din matricea polimerică printr-o membrană de control al vitezei de eliberare a E_2 , urmată de creșterea rapidă a nivelului E_2 în ser în decursul primelor 30 h, după care concentrația acestuia scade semnificativ la nivel bazal seric după 72 h (din cauza dispariției alcoolului din rezervuar). Această particularitate de funcționare a plasturelui de tip rezervuar impune schimbarea mai frecventă a lui la fiecare 3,5 zile. *Plasturele transdermic tip matrice/plasturele tip dispersie în adeziv* este un tip de formulare, utilizată pentru produsele hormonale combinate în scop de contracepție, substituție hormonală combinată sau monoterapie cu E_2 transdermic.

Spre deosebire de plasturele tip rezervuar, rata de difuziune a E_2 din plasturele tip matrice este relativ constantă (asemănătoare unei eliberări continue de E_2) timp de 7 zile, cu un declin treptat de eliberare a E_2 , marcat după 7 zile. Prin urmare, plasturele tip matrice este eficient timp de 7 zile (chiar dacă unii producători recomandă schimbarea acestuia de două ori pe săptămână) și în cazul utilizării corespunzătoare (o dată sau de două ori pe săptămână) nu duce la scăde-

rea critică a nivelului E_2 circulant, fiind puțin probabil și riscul recurenței simptomelor clinice. În prezent, sunt utilizați plasturii tip matrice (inclusiv în Republica Moldova), cu o gamă largă de dozare a E_2 (14-25-50-100 μg). De menționat că doza de E_2 livrată zilnic depinde de dimensiunea plasturelui, fiind ajustată individual prin tăierea lui.

O formulă apoasă de pulverizare intranazală (spray), care conține 150 μg de E_2 , este disponibilă în tratamentul de substituție în menopauză. Aplicarea spray-ului este însoțită de absorbția rapidă a E_2 în mucoasa nazală. Vascularizarea bogată a mucoasei nazale duce la creșterea rapidă (10-30 min) a valorilor de pic ale E_2 în ser (1150 pg/ml) în cazul administrării a 300 μg de E_2 (2 pufuri). Este constatat faptul că nu există divergențe în ceea ce privește expunerea la E_2 (timp de 24 h) la administrarea intranazală (300 μg E_2), orală (2 mg E_2) sau transdermică (50 μg E_2) [10]. Această cale de administrare favorizează acumularea rapidă a E_2 în celulele țintă, creșterea ratei de legare cu ER (pentru mai mult de 24 h), inducând toate efectele specifice tratamentului cu estrogene (cu excepția modificărilor în profilul lipidic, desemnarea unei creșteri semnificative a fibrinogenului și SHBG). În plus, administrarea intranazală a E_2 reduce mastalgia, determinată ca un efect advers în cadrul altor terapii. Hiperplazia endometrială la pacientele cu uter intact poate fi prevenită prin includerea unui progestogen oral, în doze obișnuite și în regimul convenit cazului clinic.

În remediile pe bază de E_2 , produse sub formă de gel, cu aplicare transdermică (abdomen inferior, braț superior, partea superioară a feselor, partea superioară a coapselor, zona lombară), stratul cornos al pielii constituie un depozit pentru E_2 , din care acesta este difuzat treptat în capilarele dermei, apoi ajunge în circulație.

Există două tipuri de preparate sub formă de gel ce conțin E_2 : unul conține 1,5 mg E_2 în 2,5 g gel (0,06% estradiol) și se aplică pe aceeași suprafață a pielii, iar celălalt conține 0,1% estradiol hemihidratat și se aplică în zone diferite ale pielii. În consecință, la aministrarea primului tip de gel, stratul cornos al pielii este saturat cu E_2 , iar nivelul E_2 în ser corelează cu suprafața pielii tratate, iar la administrarea celui de al doilea tip nivelul E_2 în ser nu corelează cu suprafața pielii tratate (datorită schimbării zilnice a ariei/locului tratat).

În republica noastră este autorizat primul dintre preparatele sub formă de gel ce conțin E_2 (1,5 mg E_2 în 2,5 g gel, 0,06% E_2). Dozele E_2 în gelurile, spray-urile și cremele transdermice sunt relativ mici (cu aplicări în 1-2 prize pe zi), iar

absorbția și farmacocinetica acestor formulări depind de compoziția exactă a acestora, fiind puțin probabil ca ele să furnizeze niveluri consecvente de E_2 . Substituirea E_2 sub aceste forme farmacologice este destinată situațiilor când pentru atingerea obiectivului terapeutic sunt necesare doze mici de estrogene, de obicei pentru remedierea simptomelor de deficiență estrogenică ușoare și moderate.

Granulele hormonale cu E_2 cristalin sunt produse și pentru implantare subcutanată. Implantul subcutanat ar trebui să elibereze E_2 în rate aproape egale pe o perioadă de 3-6 luni. De menționat că în perioada substituirii hormonale sub această formă au fost descrise recurențe ale simptomelor de deficiență estrogenică (bufeuri de căldură, transpirații nocturne) între săptămânile 3 și 16, deși nivelurile E_2 în ser erau înalte [10]. Este posibil ca nivelul extrem de înalt al E_2 să cauzeze desensibilizare, astfel încât la începutul unei scăderi a nivelului E_2 în ser să conducă la recurența bufeurilor. Utilizarea E_2 în substituție sub formă de implant subcutanat este limitată din cauza riscului de metroragie, lipsei informației privind rata eliberării E_2 în circulație, cu un posibil supradozaj al E_2 în ser, nesiguranței în efectele acțiunii progestogenului în cazul terapiei combinate.

Ca implanturi subcutanate, formele injectabile pe bază de E_2 (estradiol valerat, estradiol cyclopentyl propionat) nu sunt cele mai optime forme în substituția hormonală de menopauză. Dacă și se optează pentru această cale de substituție estrogenică, simptomele de deficiență estrogenică moderată și severă după o menopauză chirurgicală sau IOP pot fi indicații de a prelua această cale de tratament.

La administrare topică, E_2 în doze mari, sub diverse forme (gel – 2 mg; inele vaginale cu furnizare zilnică variată a E_2 – 50-75-100-150-200 $\mu\text{g}/\text{zi}$), are efect sistemic de tratament, iar în doze mici – efect local de tratament (tablete – 10-25 μg ; inel vaginal – 7,5 $\mu\text{g}/\text{zi}$). Efectul sistemic de tratament la administrare topică a E_2 este favorizat și de absorbția rapidă a E_2 de mucoasa vaginală, metabolismul scăzut al acestuia în vagin. Concentrațiile E_2 în ser sunt de 10-20 ori mai mari comparativ cu administrarea aceleiași doze pe cale orală. Terapia cu E_2 în doze mici, sub oricare din formele menționate, nu contribuie la creșterea concentrațiilor E_2 în ser, nivelul seric al E_2 rămânând în intervalele de referință postmenopauzale (5-10 pg/ml), iar efectele sistemice, chiar și în curele îndelungate de tratament, fiind improbabile.

Alte fracții estrogenice (E_1 , E_3), utilizate în substituția hormonală, au activitate hormonală mică, comparativ cu derivații bioidentici sau sintetici ai E_2

uman. Remediile hormonale pe bază de E_1 și E_3 sunt comercializate sub formă de tablete pentru administrare enterală (1-2-4 mg), cremă transdermică, cu efect sistemic de tratament al simptomelor vasomotorii ușor-moderate, și sub formă de supozitoare, ovule, cremă, pesariu pentru administrare topică.

N.B. Estriolul în cantități substanțiale este secretat în timpul gravidității de către placentă. În afara sarcinii, concentrația serică a E_3 la femei este foarte mică, fiind metabolitul final al E_2 și E_1 .

E_3 este o fracție estrogenică cu acțiune scurtă și induce efecte biologice bazate pe o scurtă interacțiune cu ER (efect de tratament al bufeurilor de căldură, simptomelor atrofiei vaginale). Deși este determinată acumularea E_3 în țesutul endometrial, miometrului și vaginului (similar administrării de E_2), acesta exercită efecte estrogenice pronunțate doar în epiteliul vaginal – efect colpotrop semnificativ care se realizează, în principal, în substituția hormonală topică (*tab.1*).

E_3 administrat oral în doze recomandate de 1-2 mg într-o singură priză, pe noapte, nu conduce la proliferare endometrială. Efectul proliferării endometriale la administrarea orală a E_3 se poate dezvolta în următoarele cazuri: 1) când E_3 este administrat în doze mari (4 mg) sau doza totală zilnică este divizată în două-trei prize pe o perioadă îndelungată; 2) când este stimulată circulația enterohepatică a E_3 .

N.B. La administrare orală, E_3 conjugat este excretat în cantitate mare cu bila. Ulterior, E_3 este supus hidrolizei de către enzimele bacteriene ale colonului și reabsorbției. Prin urmare, stimularea circulației enterohepatice a E_3 de altminteru poate determina un al doilea vârf (care poate fi atins la 1h după luarea mesei) al concentrației E_3 în ser, cu prezența de durată a acestuia în celulele țintă, interacțiune repetată cu ER, și proliferare endometrială. De aceea, recomandările referitoare la posologia E_3 enteral trebuie respectate – administrare într-o singură priză, pe noapte.

La administrare topică, cresc semnificativ concentrațiile de E_3 în ser, datorită absorbției rapide și metabolizării scăzute a E_3 în mucoasa vaginului. Prin urmare, tratamentul cu o doză zilnică totală de E_3 (0,5 mg) nu doar crește concentrația E_3 în țesutul urogenital (realizând efect terapeutic), ci posedă și acțiune sistemică. Din aceste considerente, avantajul aplicării remediilor locale pe bază de E_3 în doze mici (30 μ g) pare a fi mai mare – aceeași eficiență ca în aplicarea dozei de 0,5 mg, fără acțiune sistemică. Totuși, dacă se optează pentru tratamentul local cu E_3 de 0,5 mg, atunci pentru atenuarea efectelor sistemice ale E_3

este recomandată următoarea schema: E₃ în doză zilnică totală de 0,5 mg timp de 2-4 săptămâni, urmată de tratamentul de întreținere cu aceeași doză de două ori pe săptămână. Creșterea dozei zilnice totale până la 1mg nu are efect local de tratament mai bun, însă are efecte sistemice mai pronunțate de tratament al simptomelor vasomotorii. De menționat faptul că administrarea topică corectă a remediilor pe bază de E₃, în doza zilnică totală și regimul cuvenit, nu conduce la proliferarea endometrului.

EEC sunt de origine animală, obținute din urina cabalinelor. Ele conțin 10 fracții estrogenice sub formă de eteri sulfatici ai estrogenelor clasice (estron, 17- β -estradiol) și estrogenes nesaturate (equilin și equilenin). Fraacțiile estrogenice nesaturate se deosebesc de fracțiile clasice ale EEC prin formula chimică, prezența inelului B, format pe cale alternativă de sinteză, unde colesterolul nu este un intermediar obligatoriu al steroidogenezei. Prezența inelului B în structura chimică a estrogenelor nesaturate contribuie la realizarea majorității efectelor biologice ale acestora, mediate de receptorii estrogenici β , și nu de receptorii α , ca în cazul E₁, E₂ (17- β -estradiol). Ca și E₂, EEC sunt rapid metabolizate în fracții estrogenice mai slabe – E₁ și E₃. Din această cauză, pot exista divergențe între concentrația lor ajunsă în ser și interacțiunea cu ER în organele efectoare.

Tabelul 1

Componentele estrogenice, căile de administrare și dozele în diferite tipuri și regimuri ale THM

Componentul estrogenic	Modul de administrare	Doze (mg), posologie
17- β -estradiol Estradiol valerat Estradiol acetat	Enteral	De la 0,5- 1,0*, 2,0* până la 4 mg De la 0,5- 1,0*, 2,0* până la 4 mg 0,45; 0,9; 1,8
17- β -estradiol	Transdermic (plasture)	De la 0,014 - 0,025 - 0,05* până la 0,1*E ₂ / zi, plasture aplicat la fiecare 3,4 sau 7 zile
17- β -estradiol	Transdermic (gel)*	0,06% E ₂ (80 g), doza uzuală 1,5 mg/zi (2,5 g gel), zilnic
17- β -estradiol	Transdermic (emulsie)	0,05 (3,48 g/zi), zilnic
17- β -estradiol	Transdermic (spray)*	1,53 mg E ₂ /1 doză. Inițial - 1 doză spray/zi. Doza de menținere:1-3 doze spray/zi

17-β-estradiol	Injectii intramusculare	1,0 mg/ml
Estradiol valerat	Injectii intramusculare	5; 10; 20, la fiecare 4 săptămâni
17-β-estradiol	Implant	25, 50 sau 100 mg E ₂ în implant (implantul pentru 6 luni)
Estradiol hemihidratat	Vaginal (tablete)	0,01*; 0,025. Doza de start: 0,01 (10 µg)/zi timp 2 săptămâni. Doza de menținere: 0,01 (10 µg) de 2 ori pe săptămână.
17-β-estradiol	Vaginal (cremă)	0,01% (0,1 mg E ₂ /1g cremă). Doza de start: 2-4 g/zi timp 1-2 săptămâni. Doza de menținere: 1g, 1-3 ori pe săptămână
17-β-estradiol	Vaginal (inel)	2 mg E ₂ în inel, eliberează de la 0,025 - 0,05 - 0,075 până la 0,10 mg E ₂ /zi (90 zile)
Estradiol acetat	Vaginal (inel)	12,4-24,8 mg, eliberează 0,05 mg (50 µg) sau 0,10 mg (100 µg)/zi (90 zile)
Etinil estradiol	Enteral	0,005-0,01-0,02 mg (5-10-20 µg)
EEC	Enteral	De la 0,3 până la 0,625; 0,9;1,25
EEC	Transdermic	0,625
EEC	Injectabil	25
EEC	Vaginal (cremă)	0,625/1 g. Doza de start: 0,5-2 g/zi timp 1-2 săptămâni. Doza de menținere: aceeași doză, 1-3 ori pe săptămână
Piperazin estron sulfat	Enteral	0,625; 1,25; 2,5
Estron	Vaginal (cremă)	0,1 -1,0 mg pe săptămână sau în câteva doze pe săptăm.
Estriol succinat**	Enteral	De la 2,0-4,0 până la 6,0
	Parenteral (injectii)	20
	Vaginal	0,1%

Estriol	Enteral	1,0-2,0
	Transdermic (cremă)	2 mg/1ml cremă
	Vaginal (supozitoare)	0,5*
	Vaginal (ovule)	0,5*
	Vaginal (cremă)	1mg/1ml
	Vaginal (pesariu)	0,5 mg/pesariu

Notă. *Componente estrogenice utilizate în cadrul mono-, THS combinate, autorizate în Republica Moldova.

** Estriol succinat – ester al estrogenului; acționează ca un promedicament (bioprecursor al estrogenului).

Publicațiile internaționale dedicate studiului farmacologiei, eficacității, siguranței și mecanismului de acțiune al EEC marchează efectul antioxidant net major al fracțiilor estrogenice nesaturate, comparativ cu alte componente ale EEC – estronul și 17- β -estradiolul. Proprietățile antioxidante înzestrează EEC cu abilități de realizare a efectelor cardioprotectoare și neuroprotectoare, prin prevenirea oxidării LDL și HDL, prin inhibiția sau modularea proteazelor implicate în apoptoza celulară indusă de excesul glutamatului* și al altor neurotoxine [9].

Pe de altă parte, administrarea enterală a EEC și analogilor lor sintetici are influență negativă asupra coagulării sângelui, riscul complicațiilor tromboembolice venoase fiind mai mare în comparație cu cele ale E₂ [58], are efecte marcante asupra sintezei hepatice de SHBG. Remediile medicamentoase hormonale produse pe bază de EEC au acțiune sistemică la administrare orală sau parenterală (pastile, injecții) și topică, la aplicare în vagin (*tab. 1*). În țările occidentale, EEC sunt estrogenele bioidentice cel mai des utilizate în THM.

EE este derivatul sintetic al E₂ și componentul estrogenic al COC, are o activitate mai înaltă decât estrogenele bioidentice și poate fi administrat pe cale orală (combinat cu un progestogen în regim continuu) și topică (vaginal). Datorită particularităților structurii chimice, EE nu este supus conversiei în fracții mai puțin active (E₁). Deci, și rata de inactivare a EE este redusă, iar doza totală zilnică necesară de EE pentru tratamentul simptomelor de deficiență estrogenică este mult mai scăzută (5-10-20 μ g), comparativ cu a E₂ bioidentic (*tab.1*). EE este indicat în tratamentul simptomelor de deficiență estrogenică, în special la pacientele tinere (< 45 ani), nefumătoare, fără contraindicații de administrare. Da-

* Neurotransmițător cu efect excitant, cu cea mai mare cantitate la nivelul SNC, cu influență majoră asupra memoriei. Excesul de glutamat are influență toxică asupra neuronilor, cauzând moartea lor.

torită inactivării slabe, EE are un efect hepatic mai pronunțat decât E₂ bioidentic, ceea ce face să crească efectele lui secundare la administrare în doze totale zilnice minime. De menționat că efectele hepatice ale EE sunt similare, indiferent de calea administrării (enteral, vaginal). EE administrat în regim continuu combinat are o rată redusă a metroragiilor, comparativ cu E₂ bioidentic administrat în același regim. Efectul de proliferare a endometrului la acțiunea EE este mai mic decât al E₂ bioidentic. Însă, nu este dovedit faptul că EE ar avea efect proliferativ minim și asupra epiteliului glandelor mamare.

Componentele estrogenice în cadrul medicamentelor comercializate și destinate substituției estrogenice pure sau substituției combinate cu acțiune sistemică sunt incluse în doze diferite, având și indicații diferite în aplicare:

1) *estrogene în doze mici și microdozate*: 0,5 mg E₂ micronizat (17-β-estradiol), administrat enteral, sau 14-25 μg sub formă de platură, administrat transdermic, sau EEC – 0,3-0,45 mg, administrate enteral;

2) *estrogene în doze standard/uzuale*: E₂ micronizat, estradiol valerat – 1-2 mg, enteral; EEC – 625 mg, enteral, sau E₂ micronizat – 50-100 μg sub formă de platură, transdermic;

3) *estrogene în doze mari*: E₂ micronizat, estradiol valerat – 4 mg, enteral.

N.B. Tratamentul de substituție cu estrogene în doze mici și microdozate este recomandat pacientelor în menopauză naturală (<60 de ani) și cu simptome vasomotorii ușor moderate. Dacă nu se obține efectul scontat, este admisă creșterea dozei estrogenelor (uzuale sau mari). Inițierea substituției cu estrogene în doze uzuale sau mari este recomandată pacientelor în menopauză precoce (cu excepția pacientelor cu antecedente de tumori maligne hormonal-dependente).

În Republica Moldova sunt autorizate și comercializate doar remediile hormonale pe bază de E₂ micronizat și estradiol valerat, în doze uzuale, pentru administrare enterală (1-2 mg) sau sub formă de platură (0,05 mg sau 50 μg). În situațiile când pentru atingerea obiectivului terapeutic sunt suficiente dozele mici sau microdozele de E₂, ca o alternativă pot fi utilizate estrogenele (licențiate în republică), produse sub altă formă – gel transdermic, spray transdermic (*tab.1*) sau tăierea plasturelui transdermic. Există câteva regimuri de monoterapie cu estrogene: regimul ciclic, ce prevede administrarea ciclică a E₂ (3 săptămâni/21 zile, cu pauze de 7 zile între cicluri), și regimul continuu, cu administrarea continuă a estrogenelor (*figura 1*).

Mecanismul acțiunii estrogenelor. Estrogenele administrate exogen manifestă acțiune biologică, formând un complex cu receptorii lor (molecule cu contribuție la transformarea semnalului hormonal în acțiune hormonală) din organele țintă.



Fig.1. Scheme ale substituirii hormonale cu estrogene.

Sunt 2 tipuri de receptori care interacționează cu estrogenele: nucleari (ER- α , ER- β) și de membrană (proteinele G de cuplaj 30 sau GPR 30). Prin interacțiunea lor cu acești receptori, estrogenele își realizează efectele prin două mecanisme: genomic (la interacțiunea cu receptorii nucleari) și nongenomic (la interacțiunea cu receptorii membranei plasmatică). La administrarea exogenă a estrogenelor, efectele lor asupra organelor genitale și extragenitale se pot realiza pe ambele căi de semnalizare celulară – genomică (îndelungată) și nongenomică (rapidă) [67, 76].

Notă informativă. Acționând prin mecanismul genomic, estrogenele (datorită naturii lipofilice) străbat ușor membrana celulară, intră în celulă și se leagă de ER nuclear specific, formând un complex hormon-receptor. După formarea complexului cu estrogenele, receptorul nuclear este supus unor modificări – se leagă de secvențe/nucleotide ADN specifice (numite *element de răspuns hormonal/estrogenic*) din regiunile promotorii ale genelor țintă, reglând transcripția și translația lor. Procesul acționării estrogenelor pe cale nongenomică este rapid, cu inițierea fenomenelor la nivelul membranei plasmatică și este constituit din câteva etape: formarea complexului estrogene-receptor membranar*, activarea căilor de semnalizare intracelulare (prin mesageri secundari), care, la rândul lor, acționează în interiorul celulei, declanșând răspunsul celular specific. De menționat că activitatea transcripțională a ER poate fi reglată nu doar de estrogene (ca și ligand). Acest receptor, în lipsa estrogenelor, devine el însuși ligand și poate fi activat transcripțional printr-o varietate de căi de semnalizare intracelulare.

Efectele estrogenelor în substituția de menopauză

Efectele urogenitale. Organele genitale feminine și căile urinare inferioare (uretra, vezica urinară) au proveniență embrionară comună (din sinusul urogenital), sunt sensibile la acțiunea steroizilor sexuali (estrogene, progesteron, androgene) și sunt dotate cu aceiași receptori de hormoni steroizi.

Efectele estrogenelor:

* Receptorul membranar are rolul de prim mesager și de transductor, prin recunoașterea estrogenului ca semnal din mediul extracelular.

- maturizarea epiteliului scuamos până la stratul superficial, considerat un atribut al confortului vaginal;
- colonizarea cu lactobacili și restabilirea microflorei vaginale;
- ameliorarea rețelei de capilare și a tonusului lor;
- lubrifierea organelor genitale (efect al creșterii funcției secretorii a glandelor genitale și transsudăției vaginale) [18, 36, 60];
- menținerea tonusului muscular, elasticității aparatului ligamentar și de suport al organelor genitale;
- creșterea rezistenței uretrei și a pragului senzorial (proprioceptiv) al vezicii urinare;
- creșterea sensibilității adrenoreceptorilor în mușchii netezi ai uretrei și promovarea relaxării β_3 - adrenoreceptorului detrusorului muscular;
- creșterea activității mitotice în celulele endometriale și proliferarea endometriului la pacientele cu uter intact.

Efectele asupra glandei mamare: 1) stimulează proliferarea celulară a epiteliului glandular normal mamar prin accelerarea sintezei ADN la interacțiunea directă cu receptorii nucleari (ER), ceea ce creează condiții favorabile pentru apariția erorilor (mutațiilor) pe parcursul administrării; 2) indirect, influențează sinteza factorilor de creștere mamogeni (factor de creștere epidermic, factori de creștere asemănători insulinei I și II, factor de creștere- α transformator și protooncogenele).

Efecte extragenitale. Sistemul cardiovascular. Efectele acțiunii estrogenelor asupra sistemului cardiovascular sunt duale – de cardioprotecție (prin impactul asupra factorilor metabolici și acțiunea nemijlocită asupra vaselor) și cu risc cardiovascular [32, 37, 48, 52]. Efectele metabolice ale estrogenelor se realizează prin acțiunea lor asupra metabolismului lipidic, insulinei și hidraților de carbon.

Efectele estrogenelor asupra metabolismului lipidic:

- creșterea nivelului HDL (în special al subfracției HDL₂^{*}) datorită diminuării activității lipazei hepatice și reducerii catabolismului HDL;
- scăderea concentrației LDL și apolipoproteinei B^{**} în ser;
- creșterea sau scăderea nivelului trigliceridelor serice.

* HDL₂ posedă acțiune inhibitoare asupra lipazei hepatice și crește sinteza apolipoproteinei A-I (componentul proteic principal al HDL și HDL₂).

** Apolipoproteina B – componentul principal al LDL.

De menționat că modificările ce au loc în profilul lipidelor la acțiunea estrogenelor determină reducerea concentrației colesterolului total în ser.

Notă informativă. Particulele de LDL sunt ușor supuse deteriorării oxidative cu formarea ulterioară a ateroscleromului. Reducerea nivelului total al colesterolului în ser se realizează din contul scăderii nivelului LDL, prin creșterea clearance-ului acestora din circulație și cu reducerea oxidării lor.

Efectele estrogenelor asupra trigliceridelor sunt diferite și determinate de calea administrării lor: la administrare enterală, nivelul trigliceridelor crește, iar la administrare transdermică – scade. Această particularitate a substituirii hormonale pe cale transdermică poate fi considerată un beneficiu în plan de reducere a riscului de boli coronariene la pacientele cu hipertrigliceridemie.

Notă informativă. Nivelul înalt al trigliceridelor în ser crește riscul de dezvoltare a bolii coronariene și accidentelor vasculare. Creșterea nivelului trigliceridelor în ser este direct proporțională cu creșterea particulelor de LDL.

Efectele E_2 asupra insulinei și metabolismului hidraților de carbon constituie o combinație a acțiunii acestuia asupra mai multor factori: direct asupra semnalizării insulinice în țesuturile insulinsensibile (ficat, mușchi, țesut adipos), asupra celulelor β -pancreatice cu reglarea secreției insulinice; asupra metabolismului țesutului adipos și consumului energetic; efect de stimulare a gluconeogenezei și de reglare hipotalamică a centrului de foame. Toate efectele menționate ale E_2 contribuie la prevenirea diabetului zaharat tip II cu condiția că tratamentul este personalizat și este aleasă calea cea mai inofensivă de administrare (transdermică).

Notă informativă. Estrogenele favorizează remodelarea corporală prin scăderea masei corpului și acumularea grăsimii de tip central (abdominal). Există o conexiune semnificativă între obezitatea de tip central, rezistența la insulină (două componente clinice ale sindromului metabolic) și riscul înalt de boală coronariană.

Prevenirea disfuncției endoteliale (ca urmare a efectului vasodilatator) și reducerea procesului de remodelare vasculară* sunt alte efecte cardioprotectoare ale E_2 . Vasodilatația este indusă de: 1) creșterea nivelului sintetazei endoteliale

* Remodelare vasculară – schimbarea structurii a vaselor sangvine, care apare ca răspuns la modificările pe termen lung în fluxul sanguin sau ca răspuns la disfuncția endotelială.

de oxid nitric (eNOS) și, respectiv, a NO^{*}, prostaciclinei; 2) reducerea eliberării endotelinei-1^{**}; 3) inhibarea influxului de Ca²⁺ în celulele musculare netede cu activarea canalelor de K⁺. Efectul vasodilatator al E₂ este realizat la interacțiunea directă cu peretele arterial, indiferent de modul administrării lui – oral, transdermic [44, 75, 88].

Administrarea E₂ implică și un risc cardiovascular. Metaloproteinele matriceale joacă un rol important în procesul remodelării vasculare prin degradarea fibrelor de colagen, ceea ce cauzează instabilitatea plăcii aterosclerotice. Concentrația metaloproteinelor matriceale variază în funcție de modul administrării E₂: la administrare orală, concentrația lor crește (ceea ce conduce la destabilizarea plăcii aterosclerotice), iar la administrare transdermică – scade. Astfel, administrarea transdermică, având în vedere efectul de cardioprotecție, este mai inofensivă decât administrarea orală. Din aceleași considerente este irațională substituția cu E₂ la pacienții ≥ 60 de ani. Printre efectele cu risc cardiovascular ale E₂ poate fi menționat și cel protrombotic (tab.2).

Efectele estrogenelor asupra sistemului osos se realizează la cuplarea lor cu receptorii din osteoblastele și osteoclastele oaselor spongioase și trabeculare. La nivel de organ, estrogenele mențin masa osoasă; la nivel de țesut, mențin echilibrul de formare și resorbție a masei osoase; la nivel celular, mențin homeostazia osoasă (prin acțiune asupra activității funcționale și duratei de viață ale osteoblastelor și osteoclastelor) [43]. Țesutul spongios (se găsește, în principal, în coloana vertebrală, colul femural, oasele bazinului, metafizele oaselor lungi) este organul-țintă III pentru estrogen (după uter și glanda mamară). Estrogenele influențează procesul remodelării osoase prin reglarea activității genelor care codifică citokinele și factorii de creștere (stimulați de estrogen în osteoblaste). De asemenea, estrogenele reglează activitatea stimulatorilor și a inhibitorilor implicați în procesele de remodelare a țesutului osos.

Notă informativă. Fiziologic, refacerea/remodelarea țesutului osos este un proces dinamic (cu participarea osteocitelor, osteoblastelor, osteoclastelor), care se realizează prin cuplarea resorbției osoase (determinată de osteoclaste) și formarea osului nou (prin intermediul osteoblastelor), ambele procese fiind coordonate de osteocite.

* NO – produs al endoteliului vascular cu efect vasodilatator și cu rol în reglarea funcției plachetare (inhibă adeziunea și agregarea plachetară).

** Endotelina-1 – substanță vasoactivă produsă de endoteliul vascular cu efect vasoconstrictor, absolut opus NO.

Efectele estrogenelor asupra sistemului gastrointestinal. Ficatul conține receptori specifici pentru estrogeni, fiind unul din organele-țintă la administrarea prin prim-pasaj. Efectele hepatice la acțiunea E₂ pot fi mediate direct, prin ER, sau indirect, prin modificarea sintezei unor substanțe proteice (angiotensinogen, lipoproteide, amiloidul A, proteina C reactivă, factori de coagulare dependenți de vit. K, AT III, SHBG, TBG etc.) cu risc de dezvoltare a hiperlipidemiei, aterosclerozei, hipertensiunii arteriale, trombozelor etc. (tab.2).

Tabelul 2

Efectele hepatice ale E₂

Funcțiile alterate	Efectele posibile
• Sinteza globulinelor hormonal ligante (crește sinteza - SHBG, TBG și CBG) • Sinteza angiotensinogenului (crește) • Activitatea reninei și aldosteronului (crește)	Scăderea nivelului testosteronului liber, fT₄ și cortizolului în ser Hipertensiune
• Hemostaza (crește sinteza factorilor de coagulare dependenți de vit. K)	Tromboză venoasă/arterială
• Metabolismul lipidic	Creșterea nivelului HDL și al trigliceridelor
• Funcția secretorie	Formarea calculilor biliari

La administrare parenterală, efectele hepatice ale E₂ sunt nesemnificative. De aceea, la pacientele în menopauză cu hipertensiune, diabet zaharat tip II, cu risc de tromboză și accidente cardiovasculare, administrarea parenterală (transdermică) a estrogenelor are prioritate [3, 38, 68, 73, 99].

Estrogenele administrate prin prim-pasaj au acțiune litogenă (tab.2) prin: promovarea secreției hepatice a colesterolului și creșterea saturației bilei cu colesterol [3, 53, 54, 79, 95], reducerea motilității vezicii biliare, precipitarea colesterolului și creșterea cristalizării bilei.

Așadar, interacțiunea cu ficatul dezavantajează administrarea enterală a E₂ și ar fi modalitatea optimă pentru pacientele tinere în menopauză (menopauză precoce, IOP, peri- și postmenopauză precoce), fără risc de accident cardiovascular, trombotic etc.

Efectele estrogenelor asupra sistemului nervos central. Creierul este unul din organele-țintă pentru estrogeni. Receptorii lor de cuplare au o distribuție amplă în creier (în nucleul celulelor nervoase și în structurile extranucleare, inclusiv în mitocondrii; în celulele endoteliale și musculare netede ale vaselor ce-

rebrale; în terminațiile sinaptice, dendrite, axoni, celulele gliale) și un rol important în reglarea funcțiilor cerebrale la interacțiunea cu estrogenele – cogniția, memoria, anxietatea, temperatura corpului, foamea, comportamentul sexual, circulația vasculară cerebrală etc. [5, 7, 82, 88, 100]. Neuroprotecția este unul din efectele benefice ale estrogenelor, care poate reduce incidența AVC (prin ameliorarea circulației sangvine în vasele cerebrale) și incidența maladiilor neurodegenerative, prin următoarele mecanisme: 1) stimularea activității eNOS și, respectiv, a sintezei NO în endoteliul vascular; 2) acțiune antiinflamatoare la nivelul pereților vasculari (de supresie a mediatorilor inflamatori și de reducere a adeziunii leucocitelor (prevenind dezvoltarea plăcilor aterosclerotice); 3) ameliorarea metabolismului energetic și a transportului glucidelor spre creier. Toate acestea contribuie la scăderea apoptozei celulelor nervoase și creșterea capacității de supraviețuire a neuronilor, constituind, astfel, un obstacol al îmbătrânirii și dezvoltării bolilor neurodegenerative.

De asemenea, estrogenele au un impact benefic asupra stării psihice (de ameliorare a dispoziției) prin acțiunea de eliberare, recaptare și inactivare a neurotransmițătorilor (serotonină, dopamină, norepinefrină, endorfine).

Notă informativă. E₂ crește semnificativ captarea serotoninei în cortexul frontal și hipotalamus (regiuni responsabile de reglarea stării emoționale și a comportamentului). După menopauză, nivelul serotoninei scade. E posibil de corijat prin administrarea exogenă a E₂. Prin inhibarea competitivă a enzimei ce inactivează norepinefrina, E₂, are efect similar antidepressantelor, iar prin reducerea monoaminooxidazei crește nivelul serotoninei și catecolaminelor.

Efectul estrogenelor în combaterea bufeurilor de căldură și transpirațiilor nocturne este indirect, prin acțiunea de corijare a nivelurilor centrale ale norepinefrinei și serotoninei [55].

Efectele estrogenelor asupra pielii și derivaților ei:

- efect de stimulare a sintezei keratinocitelor și de inhibare a apoptozei lor (menține grosimea pielii);
- efect de inhibare a degradării collagenului și de stimulare a sintezei acidului hialuronic (îmbunătățește hidratarea, elasticitatea și încetinește procesele de îmbătrânire a pielii);
- efect de protejare la acțiunea razelor ultraviolete (încetinește procesul de formare a ridurilor);
- efect de ameliorare a microcirculației capilare în dermă [103, 104].

Efectele estrogenelor asupra aparatului ocular. Receptorii de estrogeni sunt prezenți în țesutul ocular (conjunctivă, glande lacrimale, epiteliul corneei, epiteliul cristalinului, endoteliul vaselor retinei). Interacțiunea estrogenului cu receptorii lui din corneea și glandele lacrimale poate ameliora simptomele subiective ale „sindromului ochiului uscat” și este rezultatul acțiunii vasodilatatoare a estrogenului asupra conductelor lacrimale, efectului antiinflamator – de creștere a nivelului IgA, lizozimei și de inhibare a citokinelor. Datorită proprietății sale antioxidante, estrogenul acționează pozitiv asupra cristalinului și, deci, poate contribui la încetinirea progresării cataractei nucleare [84, 101]. Poate fi menționat și efectul de reglare a hidrodinamicii oculare (de scădere a tensiunii intraoculare) la acțiunea neuroprotectoare a E_2 , prin ameliorarea microcirculației în vasele retinei (ca urmare a sintezei înalte de NO).

2. Progestogenii. Farmacoterapia, mecanismul și efectele acțiunii lor.

În substituția hormonală menopauzală sunt utilizați progesteronul micro-nizat (natural) și derivații lui sintetici (gestagene) [45, 71, 72].

Clasificarea progestogenilor:

- 1) progesteron;
- 2) retroprogesteron:
 - dydrogesteron;
- 3) derivații progesteronului:
 - a) derivații 17- α -hidroxiprogesteron (pregnani):
 - medroxiprogesteron acetat (MPA);
 - megestrol acetat;
 - clormadinon acetat;
 - ciproteron acetat;
 - b) derivații 19-norprogesteron (norpregnani):
 - demegeston;
 - promegeston;
 - trimegeston;
 - nomegestrol acetat;
 - nesteron;
- 4) derivații testosteronului:
 - a) derivații 19-nortestosteron (estrani):
 - linestrenol;

- noretinodrel;
- noretisteron;
- etinodiol acetat;
- norgestrinon;
- dienogest;
- b) derivații 19-nortestosteron (gonani):
- levonorgestrel/norgestrel;
- desogestrel;
- gestoden;
- norgestimat;
- 5) derivații spironolactonei:
- drospironă.

Efectele fiziologice și biologice ale progestogenilor se realizează la interacțiunea lor cu receptori nucleari ai celulelor organelor-țintă – A (PR-A) și B (PR-B) (efecte genomice). De asemenea, expresia genică* prin intermediul RP se stabilește și prin diferite mecanisme extragenomice. Progestogenii modulează transcripția genelor datorită afinității lor către alți receptori ai hormonilor steroizi – AR, GR, MR. Alipit la unul sau la mai mulți din receptori hormonal menționați, progestogenii realizează diferite efecte (chiar și în cadrul aceluiași grup) – agoniste, antagoniste sau fără efect clinic androgenic, glucocorticoid sau mineralocorticoid (*tab.3*). În majoritatea țesuturilor, acțiunea biologică a progestogenilor depinde de prezența estrogenelor, deoarece ele au un rol-cheie în inducerea receptorilor progestogenici [45, 76].

Toți progestogenii au efect antiestrogenic, ceea ce înseamnă că ei manifestă o acțiune tipică progesteronică la nivelul organelor efectorii – uterului, glandei mamare etc.:

- de inducere a schimbărilor secretorii și de inhibare a proliferării în endometru;
- de reducere a cantității de mucus cervical;
- de reducere a indicelui de maturare vaginală;
- de proliferare a epiteliului glandei mamare (promovarea efectului indus de estrogene) [46];

* Expresie genică – procesul prin care întreaga informație genetică conținută în ADN este transmisă la ARN și transformată în proteine.

- influențează funcția SNC și psihicul, inhibă eliberarea gonadotropinelor, cresc temperatura corporală, antagonizând efectele centrale ale estrogenelor [10, 45].

Intensitatea efectelor la nivelul uterului, glandei mamare (neutre, agoniste de proliferare), patternul efectelor și intensitatea manifestării lor la acțiunea asupra altor ținte (hemostază, metabolism, vase etc.) (*tab.3*) variază în funcție de structura chimică a progestogenului și de afinitatea lor pentru receptorii proprii și pentru receptorii altor hormoni steroizi (AR, GR, MR) [17, 57].

Bunăoară, progestogenii cu efecte androgenice alterează efectele benefice vasculare (în artere exercită efect de vasoconstricție, iar în vene – acțiune agonistă estrogenelor: dilatarea și destinderea vaselor) și metabolice (reduc concentrația HDL, cresc rezistența la insulină și scad toleranța la glucoză). Progestogenii cu efect antiandrogenic reduc efectele androgenilor endogeni. Progestogenii cu activitate glucocorticoidă, administrați în doze mari și timp îndelungat, reduc secreția ACTH, iar în concentrații obișnuite și tratament îndelungat cresc valorile TA, influențează nefavorabil diferite tipuri de metabolism (al hidraților de carbon și lipidelor), provoacă imunosupresie. Gestagenele cu efect antimineralocorticoid, prin efectul de natriureză, determină reducerea volemiei, potențial ameliorând TA [45, 74, 79].

Progesteronul micronizat exercită efecte antiestrogenic, antimineralocorticoid (contribuie la creșterea compensatorie a nivelului aldosteronului cu 70%) și slab antiandrogenic (inhibă activitatea 5- α -reductazei) (*tab.3*). În terapia combinată, progesteronul se administrează doar per os, în monoterapie – per os sau transdermic, sub formă de cremă. În R. Moldova, progesteronul micronizat este comercializat în aceste scopuri doar în capsule a câte 100 mg și 200 mg.

Tabelul 3

Activitatea hormonală a progestogenilor

Progestogen	A-E	Est	And	A-A	Glu	A-M
Progesteron	+	-	-	(+)	+	+
Clormadinon acetat	+	-	-	+	+	-
Ciproteron acetat	+	-	-	+	+	-
Medroxiprogesteron acetat	+	-	(+)	-	+	-
Medrogeston	+	-	-	-	?	-
Didrogesteron	+	-	-	-	?	(+)
Noretisteron	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	-	+	-	(+)	+
Etonogestrel	+	-	+	-	(+)	-

Norgestimat	+	-	+	-	?	?
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Tibolon	+	+	++	-	-	-
Drosperinon	+	-	-	+	-	+
Trimegeston	+	-	-	(+)	-	(+)
Promegeston	+	-	-	-	+	-
Nomegestrol acetat	+	-	-	+	-	-
Nestoron	+	-	-	-	-	-
Notă. A-E – efect antiestrogenic; EST – efect estrogenic; AND – efect androgenic; A-A – efect antiandrogenic; GLU – efect glucocorticoid; A-M – efect antimineralocorticoid; „++” – efect puternic; „+” – eficient; (+) – efect slab; „-” – ineficient; „?” – efect necunoscut.						

La administrare orală, progesteronul e supus unei metabolizări considerabile, cu formarea a peste 30 de metaboliți. Unii metaboliți exercită acțiune progesterică (20- α -dihidroprogesteron), iar alții (5- α -pregnanolon, 5- β -pregnanolon) își asumă efect sedativ/anxiolitic după interacțiunea cu receptorii GABA sau efect mineralocorticoid (11-deoxycorticosteron).

Datorită metabolizării intense, biodisponibilitatea progesteronului administrat per os este mică. Acest fapt este un dezavantaj sau, din contra, un avantaj al acțiunii progesteronului asupra organelor-țintă – uterului și glandei mamare. Administrat per os, în regim secvențial, el posedă un efect slab de control asupra endometrului, comparativ cu gestagenele. De aceea, pentru siguranța și protecția eficientă a endometrului, în cazul substituirii cu doze standard de estrogene, este necesară administrarea dozelor suficiente de progesteron – 200-300 mg în regim secvențial și 100 mg în regim continuu combinat [84]. Avantajul administrării per os a progesteronului este acțiunea lui neutră, antiestrogenică la nivelul glandei mamare, fapt ce nu provoacă creșterea riscului de cancer de sân [5, 8, 19, 88].

Efectul psihotrop al unor metaboliți ai progesteronului îl determină ca remediu eficient de tratament al simptomelor precoce în menopauză. În concentrații și doze înalte (200-300 mg) are efecte sedativ, anxiolitic, anestezic și antiepileptic, iar în concentrații fiziologice joase (100 mg) – doar efect anxiogen. De asemenea, progesteronul nu influențează profilul lipidic și al hidraților de carbon, nu contribuie la creșterea riscului de tromboze, comparativ cu alte gestagene. Deci, cu precădere, poate fi indicat în situații de risc [19, 68, 102].

MPA, megestrolul acetat au efect progesteric puternic, slab androgenic și glucocorticoid (*tab.3*). MPA este cel mai utilizat component gestagenic în substituția hormonală de menopauză în țările occidentale. Se utilizează în monoterapie sau combinat cu estrogene (5–10 mg în regim secvențial și 2,5 mg

în regim continuu combinat) (*tab.4*). În monoadministrare, MPA și megestrolul acetat (în doze de 20-40 mg/zi) ameliorează simptomele vasomotorii. Datorită calităților antagoniste puternice la nivelul endometrului, MPA are indicații speciale în substituția hormonală la pacientele cu endometrioză și miom uterin. Datorită proprietăților androgenice slabe: 1) manifestă efecte nonprogesteronice la nivelul glandei mamare, amplificând efectul proliferativ al estrogenului, cu creșterea pericolului cancerului de sân; 2) nu alterează efectele lipidice induse de estrogene; 3) crește rezistența la insulină și scade toleranța la glucoză; 4) are efect protrombotic [47, 68, 79, 80, 93].

MPA, megestrolul acetat interacționează cu receptorii glucocorticoizilor, exercitând efecte glucocorticoide considerabile la utilizare îndelungată (sindromul Cushing și osteoporoză) (*tab.3*).

Clormadinonul acetat, ciproteronul acetat au efecte antiestrogenic, antiandrogenic și glucocorticoid (*tab.3*). De aceea, aceste remedii asigură protecție endometrială eficientă, au acțiune neutră asupra coagulării sângelui, nu afectează metabolismul glucozei, insulinei și lipidelor [10, 45]. Clormadinonul acetat, administrat în doze de 15-20 mg, poate ameliora bufeurile de căldură. Ambele gestagene sunt comercializate în R. Moldova sub formă de comprimate, în combinație cu estrogenele în diferite regimuri și comprimate pentru monoterapie (*tab.4*).

Retroprogesteronii. Didrogesteronul este un stereoizomer al progesteronului micronizat, însă cu efecte absolut diferite. La administrare orală este un progestogen activ nontermogenetic, nonsedativ. Are efecte slabe antimineralecorticoid, androgenic și glucocorticoid și este lipsit de proprietăți antiandrogenice (*tab.3*). Administrat în doze de 5-10-20 mg în cadrul tratamentului de substituție hormonală în menopauză, didrogesteronul asigură o transformare secretorie suficientă a endometrului proliferat. Astfel, THM combinată în regim secvențial – E₂ (1 mg) cu 5-10 mg didrogesteron sau E₂ (2 mg) cu 10-20 mg didrogesteron – conduce la atrofierea și prevenirea dezvoltării hiperplaziei endometrului (*tab.4*) [7, 10, 45].

Derivații norpregnanilor (promegeston, trimegeston, nomegestrol acetat). Progestogenii acestui grup au pattern hormonal similar cu cel al derivaților progesteronului. Promegestonul – un puternic gestagen și un antiestrogen – posedă efect glucocorticoid și este utilizat în THM combinată, în doza de 0,5 mg (*tab.3*). Ținând cont de proprietățile hormonale ale promegestonului, administrarea zilnică în doza de 0,5 mg la femeile în menopauză nu influențează nivelul SHBG,

angiotensinogenului, antitrombinei, lipidelor și lipoproteidelor în ser. Trimegestonul este unul din reprezentanții norpregnanilor cu cele mai mari abilități de control gestagenic al endometrului în doza de 0,1 mg în regim continuu combinat și 0,25-0,5 mg în regim secvențial. În ceea ce privește alte activități hormonale, este înzestrat cu calități slabe de antimineralocorticoid, antiandrogenic (*tab.3*). Trimegestonul nu contracarează efectele estrogenelor asupra metabolismului lipidic.

Nomegestrolul acetat posedă activitate progesterică și antiandrogenică pronunțată (*tab.3*). Datorită proprietății antiandrogenice, nu afectează nivelul SHBG, CBG, angiotensinogenului, fibrinogenului sau plasminogenului în ser. Are acțiune benefică concurentă E₂ asupra lipidelor (reduce nivelul trigliceridelor și nu afectează HDL, LDL), dar crește concentrația antitrombinei III [10, 45]. Nomegestrolul acetat este utilizat în terapia de substituție în ambele regimuri – secvențial (5 mg/zi, timp de 12-14 zile) și continuu (2,5-3,75-5 mg/zi) (*tab.4*).

Derivații nortestosteronului (noretisteron, noretisteron acetat, levonorgestrel, norgestimat, dienogest). Derivații 19-nortestosteronului sunt descriși ca gestagene cu proprietăți androgenice, deși devieri mari ale efectelor hormonale există și în cadrul acestui grup (*tab.3*). Levonorgestrelul, noretisteronul au activitate hormonală înalt progestogenică și slab androgenică. Noretinodrelul, linstrenolul și etinodiolul diacetat sunt promedicamente (bioprecursori). Fiind administrate per os, se transformă rapid în forma activă – noretisteron. Noretisteronul și noretisteronul acetat au proprietăți gestagenice și androgenice puternice, asigurând o protecție endometrială eficientă în doze mici (0,14-0,25-0,4 mg), în combinație cu E₂ oral (1-2 mg) sau transdermic (25-50-100 μg), în regim continuu sau secvențial (*tab.4*).

Levonorgestrelul este un gestagen cu activitate androgenică înaltă (*tab.3*). Este administrat doar în substituția hormonală combinată (în regim continuu sau secvențial) per os, transdermic (10 μg) și intrauterin (dispozitiv intrauterin) (*tab.4*). Deoarece administrarea orală a levonorgestrelului poate anihila efectele tratamentului cu estrogen, administrarea topică intrauterină ar fi o opțiune reușită pentru pacientele cu hemoragii în perimenopauză, cu instituirea amenoreei în 64% din cazuri, la pacientele cu adenomioză și miom uterin. Se utilizează cu precauție la pacientele în postmenopauză, din cauza hipoplaziei de vârstă a uterului și a riscului de asociere a complicațiilor (traumatism, boală inflamatorie pelvină și nu în ultimul rând imposibilitatea instalării). La administrarea topică, pasajul levonorgestrelului în circulație este nesemnificativ, fără efecte sistemice marcante.

Norgestimatul, administrat per os, este rapid metabolizat, iar metaboliții lui au afinitate diferită pentru receptorii progesteronului. Are potențial hormonal antiestrogenic și androgenic (*tab.3*). Este utilizat doar în tratamentul combinat în regim intermitent (cu secvențe repetate de 6 zile – 3 zile cu și 3 zile fără norgestimat) (*tab.4*).

Efectele *dienogestului* diferă de ale altor derivați ai nortestosteronului. Este unicul reprezentant al nortestosteronului cu efecte antiandrogenice (constituie 30% din cea a CPA) și, deci, nu exercită efecte adverse asupra concentrației lipidelor în ser, sistemului de coagulare și metabolismului hidraților de carbon. De asemenea, dienogestul nu posedă activitate glucocorticoidă și antimineralocorticoidă. Deși afinitatea de legare cu receptorii progesteronului este joasă, la nivelul endometru-lui, dienogestul manifestă acțiune puternic gestagenică (*tab.3*). La administrare orală (1-2 mg) în combinație cu E₂ cauzează atrofia endometrului (*tab.4*).

Drospirenonul are afinitate moderată de legare cu receptorii progesteronului (activitatea progesterică a drospirenonului la nivelul endometrului constituie 10% din cea a levonorgestrelului), afinitate înaltă de legare cu receptorii mineralocorticoizi și afinitate redusă de legare cu receptorii androgeni (30% din cea a ciproteronului acetat). Nu are afinitate de legare cu SHBG și CBG (*tab.3*). În cadrul THS, drospirenonul se utilizează doar în regim combinat continuu cu E₂ (1mg), în doze de 2 mg. În R. Moldova, este comercializat un singur remediu medicamentos, utilizat în substituția hormonală, ce conține 2 mg drospirenon. Datorită activității androgenice reduse, drospirenonul nu alterează efectele benefice induse de E₂ asupra profilului lipidic. Acțiunea antimineralocorticoidă a acestuia sporește eliminarea Na⁺, contribuind la o scădere ușoară a valorilor TA, și retenția de K⁺.

Notă informativă. Pacientele care urmează un tratament concomitent cu inhibitori ai enzimei de conversie și substituție hormonală, al cărui component gestagenic este drospirenonul, pot experimenta o creștere a nivelului K⁺ în ser, fiind necesară o monitorizare a K⁺ în ser la debutul tratamentului.

Tibolonul este un steroid de sinteză, destinat monoterapiei la pacientele în postmenopauză (doza zilnică totală – 2,5 mg). La administrare orală este metabolizat la nivelul tractului digestiv în metaboliți cu diversă afinitate pentru receptorii steroizilor, înzestrându-l cu activitate progesterică, androgenică puternică (comparativ cu cea a testosteronului) și estrogenică slabă (*tab.3*). Afinitatea metaboliți-

lor tibolonului pentru receptorii steroizi îi determină acțiuni selective în diferite organe-țintă: estrogenică – la nivelul vaginului și țesutului osos; gestagenică – în endometru; antiestrogenică – în glanda mamară; androgenică – în creier și ficat. Astfel, datorită proprietăților sale farmacologice, tibolonul are un șir de priorități în tratamentul hormonal al simptomelor menopauzale (vasomotorii și psiho-emoționale ușor-moderate, atrofia vaginului și disfuncția sexuală, osteoporoza), inclusiv în endometrioza și miomul uterin [22, 39, 79].

În menopauză, progestogenii sunt indicați în monoterapie sau în combinație cu estrogenele. În monoterapie/monoadministrare, unii reprezentanți ai progestogenilor se utilizează în combaterea simptomelor precoce de menopauză. În combinație cu estrogenele, ei protejează de hiperplazia și cancerul endometrial la pacientele cu uter intact. În funcție de numărul zilelor de combinare a componentului progestogenic cu estrogenele, sunt recunoscute câteva scheme (regimuri) de substituție hormonală combinată (*tab.4*) (*figura 2*).

REGIMUL SECVENȚIAL CU CICLU SCURT. Progestogenul este administrat 10-12-14 zile în lună (nu mai puțin de 10 zile) și este o imitație a ciclului menstrual bifazic.

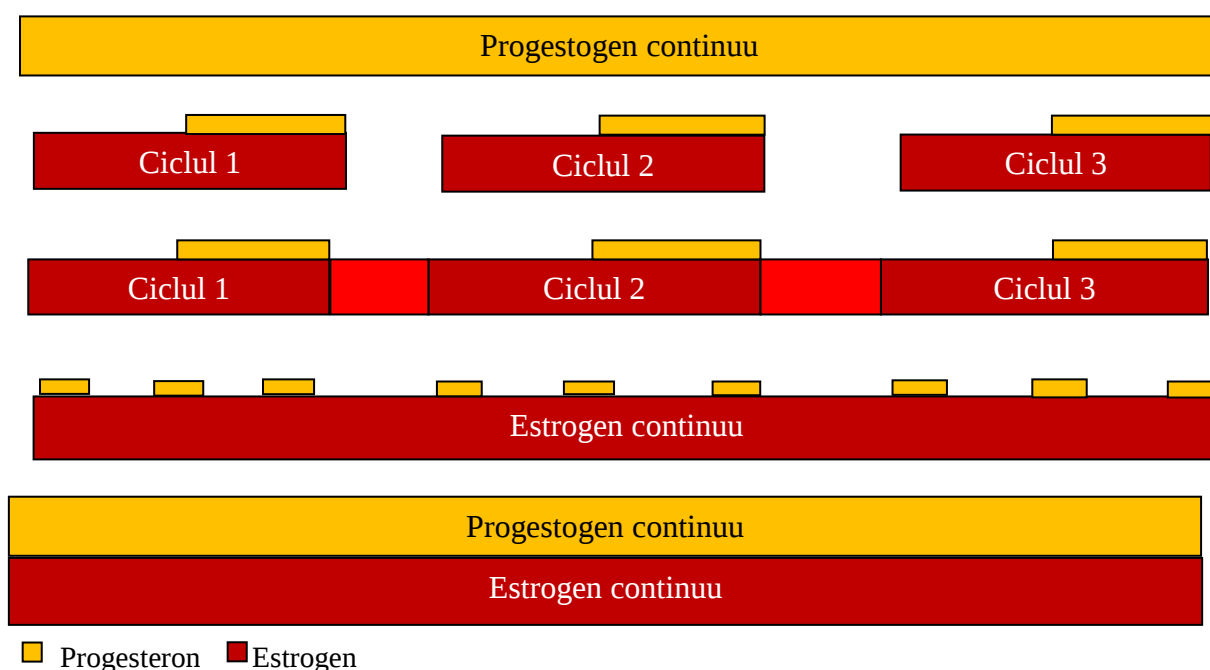


Fig.2. Scheme de substituție cu progestogeni în menopauză.

Există două variante ale regimului secvențial cu ciclu scurt: 1) cu intervale libere; 2) fără intervale libere (pe parcursul căroră se administrează doar ½ din doza inițială a estrogenului). Varianta a doua a regimului secvențial, neavând interva-

le libere, previne recurența simptomelor de deficiență estrogenică și este recomandată pacientelor cu o evoluție severă a lor. În ambele variante ale regimului secvențial cu ciclu scurt apare sângerarea la privațiunea componentului progestogenic (95%). Lipsa sângerării la privațiunea hormonilor este posibilă în cazuri rare și nu necesită investigații suplimentare, dacă nu au avut loc încălcări de posologie.

REGIMUL SECVENȚIAL CU CICLU LUNG. Progestogenul este administrat timp de 14 zile la fiecare 3 luni (de la a 71-a zi până la a 84-a), cu sângerare la întreruperea administrării pastilelor hormonale active (de la a 85-a zi până la a 91-a). Regimul secvențial cu ciclu lung nu asigură protecție endometrială eficientă. De aceea, nu este recomandat în substituția hormonală combinată la pacientele cu uter intact. Însă, este o variantă optimă de tratament combinat al simptomelor menopauzale la pacientele cu histerectomie subtotală în antecedente (vezi capitolul IV).

Tabelul 4

Progestogenii utilizați în regimuri combinate

Regimul administrării progesteronului	Modul de administrare	Doza zilnică totală (mg)
Secvențial, enteral		
Ciproteron acetat*	Per os	2
Noretisteron acetat	Per os	1
Medroxiprogesteron acetat	Per os	10; 20
Levonorgestrel	Per os	0,25
Dydrogesteron*	Per os	10; 20
Medroxyprogesteron	Per os	5; 10
Megesterol acetat	Per os	10
Trimegesteron	Per os	2; 0,5
Lynesterol	Per os	5
Secvențial, transdermic		
Noretisteron acetat	Plasture	0,17; 0,25
Levonorgestrel	Plasture	0,01; 0,02
Continuu, enteral		
Dienogest*	Per os	2
Noretisteron acetat	Per os	0,5; 0,7; 1
Medroxyprogesteron acetat	Per os	2,5; 5
Dydrogesteron*	Per os	5
Drospirenon*	Per os	2
Continuu, transdermic		
Noretisteron acetat	Plasture	0,17; 0,2
Continuu, intrauterin		
Levonorgestrel*	Dispozitiv intrauterin	0,02

Notă. * Progestogenii autorizați în Republica Moldova.

REGIMUL SECVENȚIAL (CICLIC) RECENT. Progestogenul este administrat câte 3 zile pe săptămână, iar estrogenul – în fiecare zi.

Tratamentului hormonal cu oricare din regimurile ciclice combinate descrise este indicat doar pacienților cu uter intact, în perimenopauză (<1 an de amenoree). Trecerea substituției hormonale de la regimul secvențial/ciclic la cel combinat se poate efectua: 1) la 1-2 ani, dacă vârsta pacienților ≥ 50 de ani; 2) la 4-5 ani, dacă vârsta pacienților < 50 de ani; 3) în lipsa hemoragiilor de privațiune (este un indiciu al atrofiei endometrului), iar situația impune continuarea tratamentului.

REGIMUL CONTINUU COMBINAT. Acest regim prevede administrarea continuă a progestogenului cu stabilirea amenoreei și este destinat substituției hormonale la pacientele în postmenopauză precoce (≥ 2 ani după încetarea presupusă a fluctuației hormonilor) și tardivă (≤ 60 de ani). Dezavantajele acestui regim sunt expunerea glandei mamare la acțiunea progestogenului și creșterea riscului de cancer de sân în curele îndelungate cu astfel de formulă. În regimul continuu combinat, incidența dezvoltării hiperplaziei endometrului este mică, chiar și după o perioadă îndelungată (> 5 ani) de tratament. Este posibilă apariția episoadelor de sângerări (adesea neînsemnate) pe parcursul primelor luni de tratament (6 luni), cu instituirea ulterioară a amenoreei, și nu necesită investigații. Prelungirea acestor metroragii necesită excluderea unei patologii a endometrului (hiperplazie, polip). Ambele regimuri de substituție hormonală – secvențial și continuu combinat – se administrează per os sau transdermic.

II. PRINCIPII ȘI INDICAȚII DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ ÎN MENOPAUZĂ

Obținerea succesului terapeutic cu minime efecte adverse și complicații impune însușirea unor principii sau reguli generale, ce au drept scop studierea elementelor-cheie vis-à-vis de THS în menopauză, cărora li se atribuie următoarele postulate (*figura 3*):

1. Acordarea priorității estrogenelor „bioidentice”.
2. Utilizarea THE la pacientele după histerectomie totală.
3. Administrarea THE+P la pacientele cu uter intact, inclusiv după ablația endometrului și histerectomie subtotală.
4. Simptomele vasomotorii intolerabile – indicația de bază pentru THS.
5. THS nu asigură eficiență deplină în controlul tulburărilor psihologice.

6. Utilizarea dozelor minime de estrogene pe o durată scurtă de timp în controlul simptomelor vasomotorii la pacientele în menopauză naturală.

7. Acordarea priorității de substituție hormonală transdermică în situațiile când este impusă evitarea metabolizării prin prim-pasaj a estrogenului (maladii hepatice, risc de tromboză, la cererea pacientelor etc.).

8. Administrarea îndelungată a estrogenului topic pentru combaterea simptomelor urogenitale.

9. Considerarea beneficiilor comparativ cu riscurile THS la pacientele în menopauză precoce.

10. Utilizarea estrogenului în doze standard/uzuale și mari la pacientele în menopauză precoce (≤ 45 ani) până la vârsta medie de apariție a menopauzei (51 ani).

11. Cu cât mai devreme se inițiază tratamentul de substituție hormonală (indiferent de vârsta menopauzei), cu atât beneficiile lui prevalează asupra riscurilor.

12. Tratamentul hormonal al simptomelor de deficiență estrogenică constituie un risc minim pentru pacientele tinere (< 60 de ani) și pentru cele cu durata menopauzei de până la 10 ani.

13. Evitarea THS pentru prevenirea bolii coronariene, osteoporozei la pacientele asimptomatice.

14. Aplicarea substituției hormonale timp de până la 5 ani este optimă în plan de evitare a riscului de cancer de sân.

15. Reevaluarea riscurilor și beneficiilor THS la intervale regulate de timp (anual) sau în cazul apariției complicațiilor posibile după tratament.

III. SUBSTITUȚIA HORMONALĂ ÎN MENOPAUZĂ

1. Tratamentul de substituție hormonală al simptomelor precoce.

Simptomele precoce ale deficienței de estrogene (bufeuri de căldură, transpirații nocturne, insomnia, nervozitatea, dificultatea de concentrare, anxietatea etc.) sunt cele mai deranjante pentru pacientele în peri- sau postmenopauză și se asociază cu scăderea calității vieții și repercusiuni asupra stării generale de sănătate – creșterea riscului de dezvoltare a maladiilor cardiace, osteoporozei, maladiilor neurodegenerative.

THS cu acțiune sistemică rămâne una din cele mai eficiente măsuri de tratament în simptomele vasomotorii (bufeuri de căldură, transpirații nocturne). În doze mici, uzuale (standard) și mari, estrogenele reduc frecvența bufeurilor de căldură cu 80%. În situațiile când obiectivul tratamentului hormonal este ori-

entat în combaterea simptomelor vasomotorii sunt suficiente doze minime de estrogene, administrate în cure cât mai scurte. Nesalutabile sunt considerate tergiversările substituirii hormonale în acest scop (≥ 5 ani), când riscurile și complicațiile devin superioare beneficiilor tratamentului [67, 79, 88, 89, 92, 93].

Cauze ale efectului slab de control al simptomelor vasomotorii pot fi: neconformarea cu recomandările de posologie, durata scurtă de administrare ($< 3-6$ luni), interacțiunile cu alte substanțe (inductori enzimatici – medicamentoși sau nemedicamentoși), dereglările de absorbție (maladii intestinale), adeziunea defectuoasă a plasturelui transdermic, diagnosticul incorect. Opțiuni de soluționare a tratamentului ineficient pot fi: creșterea dozei totale zilnice de E_2 , substituirea pe altă cale, consilierea pacientei în privința conformării la regimul de tratament, reevaluarea diagnosticului și indicațiilor THS.

În situațiile de risc și contraindicații de administrare a estrogenelor cu/fără progestogeni (risc de cancer de sân, maladii cardiovasculare; risc TEV etc.), o alternativă de tratament al simptomelor vasomotorii sunt progestogenii. MPA, megestrolul acetat, progesteronul micronizat sunt recunoscuți și utilizați cu succes în acest scop. Megestrolul acetat (20, 40, 80 mg/zi), MPA (10 mg/zi, enteral), în cure de 3-6 luni, reduc până la 70% simptomele vasomotorii. De asemenea, MPA administrat parenteral (intramuscular, a câte 150 mg la fiecare 25 zile, în cure de 3-12 luni) este eficace în tratamentul simptomelor vasomotorii la pacientele în menopauză chirurgicală [47, 53, 61, 62, 93]. Progesteronul micronizat (200-300 mg) este utilizat și în tratamentul simptomelor psihoemoționale (anxietății, perturbărilor depresive ușoare și moderate). Are efecte ușoare de sedare (posibil, printr-un efect agonist GABA) – reduce starea de veghe și ameliorează somnul, fără afectarea funcțiilor cognitive [4, 86, 87]. De menționat că THS nu asigură eficiență deplină în controlul dereglărilor psihologice severe, fiind adesea necesară utilizarea remediilor alternative de tratament nonhormonal – antidepresanții din grupul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresanți echilibrați cu predominarea acțiunii anxiolitice și sedative, neuroleptice etc. [5, 70, 97].

Recurența simptomelor vasomotorii poate surveni în 50% din cazuri după întreruperea tratamentului hormonal, fiind posibile diferite căi de soluționare: THS de novo sau utilizarea metodelor alternative de tratament (tibolon, SSRI antidepresante, neuroleptice; fitoterapie, terapie cognitiv-comportamentală, hipnoză, exerciții fizice etc.), pentru pacientele cu risc de cancer hormonal dependent și pentru pacientele care refuză substituirea hormonală [5, 86].

2. Tratamentul sindromului urogenital.

THE sistemică sau topică este cea mai eficientă în tratamentul atrofiei urogenitale (uscăciune vaginală, prurit, dispareunie, infecții recurente ale sistemelor genital și urinar inferior), cu remedierea confortului vaginal (prin reducerea pH-ului vaginal, creșterea indicelui de maturare a epiteliului vaginal, normalizarea florei vaginale etc.) și ameliorarea funcției sexuale prin creșterea lubrifierii, circulației sangvine, scăderea sensibilității locale la pacientele cu dispareunie. Totuși, atunci când obiectivul tratamentului este orientat exclusiv asupra sindromului urogenital, efectele substituirii topice a estrogenului sunt net superioare, comparativ cu cea sistemică [5, 18, 88, 89]. Pentru un efect terapeutic rapid, este admisibilă administrarea THS pe două căi – sistemică și topică. Terapia hormonală sistemică (THE/THE+P) are scop dispersat – de tratament al simptomelor mediate de hipoestrogenemie, iar tratamentul local – doar al simptomelor urogenitale [42, 51]. THE topică se efectuează cu estrogene bioidentice (estradiol, EEC, estriol), sub diverse forme – cremă, tablete, ovule, supozitoare, inel vaginal, pesariu, gel (*tab.5*), până la dispariția simptomelor clinice. La stoparea tratamentului, recurența simptomelor clinice este frecventă. Pentru evitarea ei, se admite prelungirea administrării topice a estrogenului cu o doză de întreținere pe o perioadă de până la 1 an. În situațiile când ameliorarea clinică scontată după măsurile întreprinse nu survine, doza estrogenului poate fi crescută.

Tabelul 5

Componentele estrogenice utilizate topic

Estrogenele	Denumirea comercială a preparatului	Forma medicamentului	Posologie
Estriol, 0,01%	Gynest	Cremă	1 aplicator pe zi; doza de menținere – 1 aplicator de 2 ori pe săptămână.
Estriol, 500 μg	Ortho-Gynest	Pesariu	1 pesariu pe zi; doza de menținere – 1 pesariu de 2 ori pe săptămână.
Estriol, 0,1%	Ovestin	Cremă	1 aplicator pe zi, timp de 2-3 săptămâni; doza de menținere – 1 aplicator de 2 ori pe săptămână.
Estriol, 0,5 mg	Ovestin	Supozitoare	1 supozitor (0,5 mg) pe zi în primele 2-3 săptămâni; doza de întreținere – 0,5 mg de 2 ori pe săptămână. N.B. În incontinență urinară – doze de întreținere mai mari.
Estriol, 0,5 mg	Estrinorm*	Ovule	1 ovul (0,5 mg) pe zi în primele 4 săptămâni. Doza de întreținere – 0,5 mg de 2 ori pe săptămână.
Estron, 0,1%	Estragyn	Cremă	Dozele recomandate variază de la 0,5 până la 4

			g pe zi. Dozele preparatului se ajustează în funcție de obținerea efectului terapeutic scontat. Preparatul este destinat utilizării pe termen scurt. Se administrează ciclic – 3 săptămâni și 1 săptămână pauză.
EEC, 625 mg/1g	Premarin	Cremă	În atrofia genitală , doza inițială - de la 0,5 g (conține 0,3 mg EEC) până la 2 g/zi. N.B. Selectarea dozei totale variază în funcție de severitatea simptomelor. Tratamentul inițiat cu doze minime (0,5 g) se poate majora (în funcție de răspunsul terapeutic) până la doza maximă – 2 g/zi. În dispareunie – 0,5 g de 2 ori pe săptămână. Tratamentul topic cu cremă EEC se poate administra în regim ciclic, în cicluri (3 săptămâni continuu, apoi 1 săptămână pauză) sau continuu (ca și în cazul tratamentului dispareuniei).
17-β-estradiol, 10 μg	Vagifem*	Tablete	1 tabletă (10 μg) pe zi timp de 2 săptămâni; doza de menținere – 1 tabletă de 2 ori pe săptămână. N.B. În lipsa efectului terapeutic scontat, peste 3 luni se permite creșterea dozei totale până la obținerea răspunsului adecvat la tratament. Doza preparatului poate fi crescută până la 25 μg.
17-β-estradiol, 25 μg	Vagifem	Tablete	1 tab./zi timp de 2 săptămâni; doza de menținere – 1 tabletă la 3 zile (2 ori pe săptămână timp de 12 luni).
17-β-estradiol, 7,5 μg/24 h	Estring	Inel	Utilizare continuă, cu înlocuirea lui la 12 săptămâni.

* Preparate autorizate în Republica Moldova.

Administrarea adițională a componentului progestogenic în substituția topică cu E₁/E₂/E₃ în doze minime totale nu este argumentată, deoarece absorbția sistemică a estrogenului, administrat pe această cale, este neînsemnată, fără efecte de proliferare endometrială, chiar și în cure îndelungate de tratament [46, 69, 83, 89].

Pentru tratamentul dispareuniei și remedierea confortului vaginal sunt aprobate și recomandate de ghidurile internaționale și alte remedii hormonale (nonestrogenice), de alternativă, cum sunt modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM) (ospemifen) și DHEA.

N.B. Terapia topică sau sistemică cu estrogene este cea mai eficientă în vaginita atrofică, dar nu și în dereglările de statică pelvină. Menopauza nu este un factor de risc pentru apariția lor, ci un factor favorizant.

Un alt aspect al tratamentului simptomelor locale, ce impune o atitudine curativă specială, sunt simptomele urinare (infecțiile recurente ale căilor urinare inferioare, vezica urinară hiperactivă etc.). THS sistemică nu contribuie la ameliorarea

simptomelor urinare, inclusiv a incontinenței urinare, ci, dimpotrivă, poate agrava incontinența de stres și dezvoltarea calculilor renali [83, 88]. Spre deosebire de THE sistemică, administrarea locală a E_2 sub formă de inel poate fi benefică în tratamentul pacienților cu simptome de vezică urinară hiperactivă (nocturie, incontinență urinară de urgență). Cu toate că ameliorarea subiectivă a simptomelor de vezică urinară hiperactivă poate fi rezultatul acțiunii benefice a E_2 asupra funcției sistemului urinar inferior sau un efect indirect de regresivitate a vaginitei atrofice.

N.B. THE nu este aprobată de FDA pentru niciuna din indicațiile referitoare la menținerea stării de sănătate a aparatului urinar.

Scăderea libidoului este un simptom al disfuncției sexuale, cauzat de deficiența testosteronului la pacientele în menopauză și unul dintre simptomele cel mai greu de tratat. În prezent, nu există niciun medicament eficient pentru tratarea disfuncțiilor sexuale la femeile în menopauză. THS sistemică nu ameliorează funcția sexuală, nici interesul general sexual, nici excitația sexuală și nici răspunsul sexual al pacienților fără alte simptome de menopauză. În cazul în care libidoul este cea mai mare îngrijorare la aceste paciente, THS transdermică este preferențială. Efectele estrogenului administrat transdermic nu afectează sinteza hepatică a SHBG și, respectiv, nu contribuie la scăderea nivelului testosteronului liber din ser. Administrarea topică a estrogenelor și androgenelor (DHEA, o dată în zi, intravaginal pe noapte; durata tratamentului – 12 săptămâni), prin efectul remedierii confortului vaginal în caz de dispareunie, este o altă modalitate de ameliorare a funcției sexuale [34, 77].

3. Prevenirea și tratamentul osteoporozei.

Managementul osteoporozei include măsuri de prevenire și tratament. Prevenirea primară a osteoporozei se bazează pe crearea unui mediu și stil de viață care asigură „conservarea” masei osoase. Tratamentul osteoporozei prevede utilizarea exclusivă a remediilor medicamentoase la pacientele cu osteoporoză diagnosticată, pentru a reduce riscul fracturilor și morbiditatea asociată fracturilor.

Măsurile de prevenire primară a osteoporozei sunt aplicate femeilor în menopauză identificate cu risc înalt de osteoporoză (fără boala în cauză). În cadrul prevenirii primare a osteoporozei sunt incluse măsuri generale prin asigurarea organismului cu Ca^{2+} și vit. D, aport caloric adecvat cu evitarea dietelor hiperproteice și bogate în fosfați, utilizarea alimentelor bogate în vit. D, ce facilitează absorbția Ca^{2+} (produse cu omega 3), consumul alimentelor ce asociază Ca^{2+} , Mg^{+} și K^{+} ,

concomitent practicarea sportului (mersul pe jos, jogging, urcarea scărilor, kinetoterapie etc.), dezicerea de fumat, evitarea consumului de alcool și reducerea cofeinei. Însă, pentru un anumit grup de paciente cu risc de dezvoltare a osteoporozei, THS este cea mai eficientă măsură de prevenire a pierderii masei osoase.

Este demonstrată corelația dintre severitatea simptomelor vasomotorii și scăderea densității minerale osoase. Din aceste considerații, THS este indicată în simptomele vasomotorii și, în același timp, este o măsură eficientă de prevenire a osteoporozei. Pentru pacientele în peri- sau postmenopauză cu simptome vasomotorii, cu DMO normală sau scăzută și cu factori de risc de osteoporoză, THS este cea mai optimă și eficientă metodă de prevenire și tratare a osteoporozei. Estrogenului i se atribuie efecte benefice asupra sistemului osos, demonstrând o reducere semnificativă a riscului de fracturi nonvertebrale (inclusiv de șold), spre deosebire de alte remedii nonhormonale. Însă, THS nu este o măsură de prevenție și primar curativă a osteoporozei la pacientele asimptomatice.

Efectele estrogenului în menținerea masei osoase depind de doza acestuia (sunt indicate doze uzuale și mari), de durata administrării și sunt semnificative la inițierea precoce a substituției lui. Dacă pentru ameliorarea simptomelor vasomotorii THS este suficientă pe o durată de până la 2 ani, atunci pentru prevenirea/tratamentul osteoporozei sunt necesare cure >5 ani, ceea ce se poate solda cu creșterea riscului de cancer mamar și boală coronariană. În plus, beneficiul tratamentului hormonal de substituție asupra osului este limitat doar pe perioada expunerii, cu revenirea rapidă a DMO la valorile inițiale de până la tratament [2, 29, 53, 88].

Astfel, THS este tratamentul de primă linie în prevenirea pierderii masei osoase la femeile cu simptome vasomotorii (< 60 de ani sau femeile aflate în menopauză până la 10 ani), cu DMO normală/scăzută sau cu risc de osteoporoză, și o terapie de linia a doua pentru femeile asimptomatice în postmenopauză ($\geq$ 60 de ani) cu osteoporoză [5, 29, 43, 88].

4. Particularitățile tratamentului hormonal în menopauza precoce.

Sistarea funcției menstruale până la 45 de ani este numită *menopauză precoce* și considerată patologică, din cauza impactului deficienței hormonale îndelungate asupra sănătății pacientelor. Menopauza precoce se asociază cu o calitate redusă a vieții, cu risc înalt de mortalitate prematură și morbiditate de cauză cardiovasculară, neurologică, psihosomatică, osteoporoză și cu risc de maladii neurodegenerative – demență, boala Parkinson.

Pacientele cu menopauză precoce sunt incluse în grupul pacienților care necesită substituție hormonală (în lipsa contraindicațiilor de administrare) – cu estrogene bioidentice sau etinil-estradiol cu/fără progestogeni (*tab.6*), (*figura 3*). Pentru pacientele tinere, beneficiile sunt mult mai importante decât riscurile tratamentului. Nu doar atât, beneficiile cresc la inițierea precoce a tratamentului sistemic (în special pe cale enterală) cu estrogene în doze standard/ uzuale și prelungit până la vârsta medie de apariție a menopauzei (50-51 de ani).

Tabelul 6

**Componente hormonale, doze și căi de administrare
a THM la pacientele în menopauză precoce**

Estrogene	Progestogen	
	Regim continuu	Regim secvențial ciclic
17- β -estradiol: • 1-2 mg (oral) • 75–100 μg (transdermic)	MPA: • 2,5-5 mg (oral)	MPA: • 10 mg (oral), 12 zile pe lună
EEC: • 0,625-1,25 mg (oral)	Progesteron micronizat: • 100 mg (oral)	Progesteron micronizat: • 200 mg (oral), 12 zile pe lună
EE: • 10 μg/zi (oral)		

Notă. Oricare din componentele hormonale indicate în tabel poate fi utilizat în regimurile adaptate individual pacienților în menopauză precoce.

Notă informativă. Femeile în menopauză precoce au un risc mai mare al mortalității (50%), ca urmare a dezvoltării bolii coronariene, comparativ cu femeile care intră în menopauză la vârsta medie (49-51 ani). Creșterea riscului maladiilor cardiace la aceste paciente este explicată de schimbările metabolice ce intervin, inclusiv în endoteliul vaselor sangvine, odată cu deprivarea estrogenului. THS inițiată precoce are acțiune doar benefică asupra sistemului cardiovascular la ele, scade riscul mortalității de maladii cardiace prin efectele THS de ameliorare a disfuncției endoteliale, reduce valorile TA și concentrația angiotensinei și creatininei în ser. Un astfel de management de prevenire a maladiilor cardiovasculare la femeile în postmenopauză tardivă nu este aprobat.

Obiectivul THS la pacientele în menopauză precoce este atingerea nivelurilor-țintă (tipice pacienților cu funcția menstruală neafectată) pentru E₂ în ser – 100 pg/ml (100 pmol/l).

IV. PARTICULARITĂȚI ALE SUBSTITUȚIEI HORMONALE LA PACIENTELE CU MALADII GINECOLOGICE

1. Endometrioza.

Endometrioza este o maladie care afectează populația feminină tânără și evoluează de la pubertate până la menopauză. Este bine cunoscut faptul că regresivitatea evoluției endometriozei este determinată de menopauză – naturală sau iatrogenă (indusă medicamentos sau chirurgical). Inducerea menopauzei este cea din urmă intervenție, indicată în scop de tratament, în cazuri excepționale de evoluție severă a bolii, recurență sau eșec în tratamentul de primă linie în endometrioză (COC, progestogeni, tehnici chirurgicale conservatoare). Tratatamentul endometriozei pe această cale este un factor declanșator simultan al simptomelor menopauzale, adesea severe, ca urmare a scăderii dramatice a concentrației estrogenelor în circulație. În plus, aceste paciente sunt tinere și suportă o menopauză precocă. Combaterea simptomelor deranjante de deficiență estrogenică la aceste paciente este una din indicațiile implementării THS. Însă, luând în considerație faptul că în postmenopauză există riscul recurenței sau transformării maligne a retențiilor endometroide, este necesară o evaluare a beneficiilor și riscurilor THS pentru fiecare pacientă, având în vedere vârsta, severitatea bolii anterioare, maladiile coexistente și indicele masei corporale [3, 23, 65, 79]. Alte aspecte care trebuie prevăzute la indicarea tratamentului în bază de hormoni: tipul și regimul substituirii hormonale, calitățile hormonale ale componentului progestogenic (în special acțiunea lui asupra glandei mamare) și posibilitățile alternative de tratament. Astfel, THS în regim continuu combinat, indiferent de măsurile curative întreprinse pentru combaterea simptomelor endometriozei, cu/fără histerectomie, este indicată pacientelor tinere în menopauză precocă (până la vârsta de 50-51 de ani) sau poate fi considerată ca opțiune de tratament al pacientelor mai în vârstă cu antecedente complicate de endometrioză și simptome severe de deficiență estrogenică. Monoterapia cu progestogeni, tibolon este opțiunea tratamentului alternativ al simptomelor menopauzale la pacientele cu endometrioză în antecedente [31, 39].

2. Miomul uterin.

În perioada reproductivă, mai cu seamă în perimenopauză, perioada fluctuației hormonale intense, steroizii sexuali feminini (estrogene, progesteron) au efect stimulant de creștere a miomului uterin. După menopauză, involuția mio-

mului uterin este un fenomen obișnuit, datorită scăderii numărului de receptori ai steroizilor sexuali și concentrației steroizilor sexuali în circulație.

Tratamentul simptomelor menopauzale prin substituție exogenă de hormoni la pacientele cu miom uterin în antecedente nu este un impediment. THS nu este contraindicată nici pacientelor după embolizarea arterei uterine, dacă este determinată involuția miomului uterin. THS combinată în diferite regimuri sau tibolonul (ca remediu alternativ) este opțiunea tratamentului hormonal la ele.

Luând în considerație faptul că nu este exclusă posibilitatea creșterii nodulilor miomatoși la utilizatoarele de THS, substituția hormonală în regim continuu combinat precoce în postmenopauză este recomandată. O modalitate reușită a tratamentului hormonal combinat în regim continuu la pacientele în postmenopauză cu miom uterin este monoterapia sistemică cu estrogene și levonorgestrel intrauterin.

THS nu provoacă creșterea tumorii sau poate facilita o creștere nesemnificativă a tumorii în primele 6 luni de tratament. Monitorizarea prin ecografii transvaginale în serie (la fiecare 6 luni în primul an de tratament, apoi anual) ale dimensiunilor miomului (volumul nodulilor, uterului) este recomandată tuturor pacientelor cu miom uterin supuse THS. În situațiile când se determină o creștere progresivă a dimensiunilor miomului, este recomandată întreruperea temporară a tratamentului, cu monitorizarea ulterioară a modificărilor volumului nodulilor miomatoși, uterului etc. [20].

3. Histerectomia, ablația endometrului.

Este bine cunoscut faptul că tratamentul simptomelor deficienței estrogenice de menopauză la pacientele după histerectomie totală se efectuează cu monoterapie estrogenică, cu excepția cazurilor de histerectomie în endometrioză.

După histerectomia subtotală există riscul unei retenții de celule endometriale în bontul colului uterin sau în canalul cervical, care, la administrarea doar a estrogenelor, pot prolifera. Din aceste considerente, pacientelor le este indicată THS în regim secvențial cu ciclu scurt timp de 3 luni consecutiv postoperator. Apariția sângerării la privațiunea hormonilor după fiecare ciclu confirmă prezența celulelor endometriale restante în bontul colului uterin. În acest caz este indicată continuarea tratamentului hormonal combinat în diferite regimuri – secvențial cu ciclu scurt, lung sau în regim continuu combinat. Și,

viceversa, lipsa sângerării servește drept indicație de continuare a substituirii hormonale numai cu estrogene.

La pacientele în postmenopauză, după ablația endometrului, THS nu este contraindicată; regimurile combinate de tratament sunt cele recomandate.

4. Cancerul și tumorile benigne ale glandei mamare.

Cancerul de sân poate apărea la diferite vârste – în pre-, peri- sau postmenopauză. Însă, cu o frecvență mai mare este întâlnit în postmenopauză, perioada critică fiind la vârsta de 54-60 de ani. Calitatea vieții pacientelor cu cancer de sân diagnosticat în premenopauză suferă schimbări considerabile, din motive de boală ce determină menopauza precocă, indusă medical (de terapii hormonale, chimioterapii) sau chirurgical, în ambele situații în scop de tratament al cancerului. Din toate timpurile, THS la pacientele cu cancer de sân în antecedente nu a fost indicată, din motivul că aceasta ar determina un risc major de recidivare a bolii. În prezent, există o altă viziune asupra acestei probleme, confirmată de rezultatele studiilor efectuate pe pacientele care au supraviețuit după cancerul de sân și care au urmat THS. Conform noilor sugestii, în cazuri selective cu motive convingătoare (simptome menopauzale debilizante, tentative de tratament nonhormonal fără efect, cancer de sân diagnosticat în stadii inițiale, fără metastazare limfatică), THS sistemică poate fi aprobată și desfășurată sub supravegherea specialiștilor, în primul rând a oncologilor [11, 22, 24, 79, 102]. Cu prudență se face și substituirea topică cu estrogene (însă nu este contraindicată), în pofida absorbției nesemnificative a estrogenului în circulație, la pacientele cu simptome urogenitale severe. De menționat faptul că toate cazurile de instituire a tratamentului prin substituire hormonală la pacientele cu cancer de sân trebuie aprobate și supravegheate în comun cu medicul oncolog.

Fără îndoială, substituirea sistemică cu hormoni este eficace în tratarea simptomelor menopauzale, însă aplicarea ei în practică la aceste paciente este riscantă, deoarece nu putem fi siguri de evoluția ulterioară a bolii. De aceea, în tratamentul simptomelor menopauzale la pacientele cu cancer în antecedente se utilizează, în primul rând, metode alternative (tranchilizante, neuroleptice, lubrifiante, anticolinergice, bisfosfonați, SERM etc.) [7, 33].

Maladiile benigne de glandă mamară nu sunt contraindicații în aplicarea THM [28].

5. Cancerul de endometru.

Cancerul de endometru este o formă malignă de boală hormonal-dependentă în care administrarea estrogenului poate stimula proliferarea celulelor cancerigene endometriale restante (în cazul răspândirii particulelor microscopice în afara uterului, trompelor, ovarelor). Teoretic, THS le este contraindicată pacientelor după cancer de endometru. Cu toate acestea, studiile din ultimele decenii au demonstrat că THS nu conduce la recidive de boală la pacientele tratate de cancer endometrial în fazele incipiente ale bolii (în stadiile I, II) [11, 40]. THS combinată în regim continuu este considerată cea mai potrivită în combaterea simptomelor menopauzale la aceste paciente, dacă e administrată cât mai precoce postoperator. Ne dăm seama de cât curaj ar trebui să aibă un medic specialist ca să indice tratament hormonal de substituție pacientelor cu un astfel de diagnostic „înfiorător”. De aceea, substituția hormonală la ele se poate efectua în cazuri excepționale, doar la aprobarea unui consiliu medical în domeniu, după indicații convingătoare: simptome severe de deficiență estrogenică, ineficiența altor remedii hormonale (progestogeni) sau nonhormonale.

6. Cancerul de col uterin.

Cancerul de col uterin este nonhormonal dependent și se dezvoltă îndeosebi la pacientele în premenopauză. Provine din epiteliu pavimentos pluristratificat, etiologia virală a căruia este constatată. Pacientele cu astfel de diagnostic și tratate prin metode chirurgicale radicale – histerectomie totală cu salpingo-ovarectomie bilaterală – suportă o deficiență estrogenică dramatică, ușor de remediat cu THE, indicată imediat postoperator. În plus, este demonstrat că THE nu crește riscul de recurență a bolii și scade rata complicațiilor după radioterapie [5, 11].

Cancerul endocervical, ca și cancerul de endometru, este hormonal-dependent. Managementul hormonal al simptomelor menopauzale în aceste cazuri este același ca și în cancerul de endometru.

7. Cancerul de ovare și trompe uterine.

Cancerul de ovare și cancerul primar de trompe uterine sunt patologii maligne rare, cu un prognostic nefavorabil. Din această cauză, ele au cea mai înaltă rată a mortalității dintre toate procesele maligne ginecologice. Extirparea tumorilor vizibile, inclusiv histerectomia, salpingo-ovarectomia bilaterală și omentectomia cu/fără limfadenectomie pelvină și paraaortică (înlăturarea tutu-

ror leziunilor vizibile din cavitățile abdominală și pelvină), este intervenția chirurgicală standard în cancerul de ovare. Ovarectomia bilaterală, urmată de pierderea acută a funcției ovariene la femeile în pre- sau perimenopauză, diagnosticate cu cancer de ovare, determină menopauza chirurgicală imediată, adesea precoce, însoțită de simptome menopauzale extrem de severe. THS poate stimula angiogeneza, iar aceasta poate stimula celulele cancerigene reziduale microscopice sau poate induce noi maladii hormonal dependente, cum este cancerul de sân. Din acest motiv, este nevoie de o precauție maximă la prescrierea THS pacientelor după tratamentul chirurgical în legătură cu cancerul de ovare [11, 25, 94].

Cea mai frecventă formă a cancerului de ovare este carcinomul epitelial (80-90%). Se dezvoltă din epiteliul superficial al ovarului și constituie o colecție eterogenă de subtipuri – carcinoamele seros (80%), endometroid (10%), mucinos (10%) și cu celule clare (12%) – și apare predominant la femeile de vârstă mijlocie sau înaintată. Locul doi le revine tumorilor cu celule germinale, iar locul trei – tumorilor stromale.

Efectele THS asupra diferitor subtipuri de cancer ovarian epitelial sunt diferite: creșterea riscului de adenocarcinoame ovariene seros, endometroid și scăderea riscului de adenocarcinom ovarian mucinos. Astfel, la pacientele după tratamentul chirurgical al cancerului de ovare și când THS este unica metodă eficientă de tratament al simptomelor de menopauză (îndeosebi la pacientele în menopauză prematură), indicațiile THS trebuie coordonate cu rezultatele histologice [94]. Deci, la pacientele cu cancer de ovare seros și endometroid în antecedente (chiar și în simptomele severe de menopauză), THS este contraindicată, însă ar fi o oportunitate pentru pacientele cu adenocarcinom mucinos în antecedente. Între adenocarcinomul mucinos și cancerul scuamos de col uterin și colorectal există o asemănare – riscul lor scăzut la utilizatoarele de THS.

Până în prezent nu există date experimentale și clinice care ar demonstra că THS stimulează progresarea bolii și că receptorii estrogenici ar juca vreun rol în patogenia acesteia. De altfel, nu există nici argumente contra utilizării estrogenelor în cancerul de ovare, indiferent de stadiul bolii. Dacă THS este indicată acestor paciente, apoi scopul ei este de a ameliora calitatea vieții din contul înlăturării manifestărilor acute ale deficienței de estrogene: bufeuri de căldură, psihosomatică și sindromul atrofiei urogenitale. Administrarea îndelungată a THS în scopul prevenirii osteoporozei nu este atât de importantă.

Este cunoscut faptul că pe parcursul administrării THS pacientelor cu cancer de ovare aflate la tratament citostatic, THS scade efectul preparatului citostatic, ceea ce, nemijlocit, poate tergiversa acțiunea lui asupra bolii.

8. Alte tipuri de tumori maligne.

Rezultatele studiilor internaționale randomizate (Women's Health Initiative, Nurse's Health Study) au demonstrat că THM administrată enteral scade riscul cancerului de colon și rectal; au permis identificarea grupurilor în care THM ar avea un efect protector împotriva unor forme de cancer pulmonar [3, 5, 53]. Însă, aceasta nu ar însemna ca THM poate fi utilizată doar în scopul prevenirii acestor tipuri de cancer.

V. RISCURI ȘI COMPLICAȚII ÎN TERAPIA HORMONALĂ DE MENOPAUZĂ

1. Procesele hiperplazice ale uterului.

Incidența acestor complicații crește considerabil în cazul utilizării estrogenelor fără opunere gestagenică la pacientele cu uter intact. Proliferarea endometrului la administrarea de lungă durată a remediilor pe bază de estrogen crește rata mutațiilor/erorilor ADN-ului și probabilitatea transformării lui maligne [1, 3, 49, 59, 63].

Screening-ul pacientelor prin biopsie endometrială până sau în timpul THM nu este necesar, cu excepția persoanelor cu risc înalt de cancer endometrial (pacientele cu THE, istoric cunoscut de sindrom Lynch II, obezitate, cancer de sân în antecedente, vârsta ≥ 60 de ani etc.). Indiferent de tipul și calea administrării componentului progestogenic, acțiunea și efectele lui asupra uterului sunt similare. Doar doza (administrarea unei doze suficiente) și regimul includerii lui (administrat pe o perioadă suficientă de timp) în substituția combinată pot garanta succesul protecției endometrului. În cazurile când în substituție se folosesc doze mari de estrogen sau în caz de obezitate (IMC >30), pentru protecția endometrului poate fi necesară creșterea dozei zilnice totale a componentului progestogenic.

Notă informativă. Obezitatea este unul din factorii de risc ai cancerului de endometru. Conversia androgenilor în E_1 în țesutul adipos conduce la creșterea concentrațiilor acestuia în circulație. Însă, efectul tratamentului de substituție numai cu estrogene poate fi modificat de IMC, riscul dezvoltării cancerului de endometru fiind mai mare la femeile sub- și normoponderale, comparativ cu cele obeze, atribuit, probabil, efectului de saturație cu niveluri circulante endogene înalte ale estrogenelor la pacientele obeze. O explicație alternativă a scăderii riscului cancerului de endometru la pacientele obeze aflate la terapie hormonală de substituție, comparativ cu pacientele normoponderale, ar fi hemodiluția estrogenelor exogene [7, 98].

Tratamentul hormonal în regim continuu combinat este cel mai eficient în plan de protecție a endometrului, comparativ cu regimurile secvențiale, readucând la starea normală grosimea endometrului (≤ 4 mm). O oportunitate reușită a regimului continuu combinat este terapia cu estrogene asociată topic (uterin) cu levonorgestrel [1, 12, 90].

Incidența fenomenelor hiperplazice, apărute în schemele tratamentului hormonal în regim secvențial, denotă creșterea incidenței hiperplaziei endometriale în terapia secvențială cu ciclu lung, comparativ cu terapia secvențială cu ciclu scurt [1, 41].

Metroragiile apărute în postmenopauză la pacientele cu/fără THS poate semnifica cancer de endometru, până când nu este demonstrat contrariul. Biopsia endometrului este măsura primară și optimă în evaluarea stării endometrului la aceste paciente.

Există câteva situații care trebuie interpretate ca hemoragii anormale pe fundalul THM și în care evaluarea endometrului prin biopsie este indicată:

- hemoragiile îndelungate la privațiunea preparatului (>7 zile) sau metroragiile (până în ziua a 6-a de progestogen) la pacientele cu THS în regim ciclic (indiferent de starea endometrului la ecografie);
- metroragia pe fundalul THM în regim continuu combinat (după 6-9 luni de tratament) sau oricare metroragie apărută după instalarea amenoreei pe fundal de tratament hormonal;
- la pacientele cu THM în regim continuu combinat, cu grosimea endometrului > 4 mm la USG transvaginal.

N.B. Limita pentru grosimea endometrului în strat dublu la ultrasonografie transvaginală la pacientele în postmenopauză constituie ≤ 4 mm.

Dacă biopsia endometrului arată proliferare, este necesară creșterea dozei de progestogen sau schimbarea regimului de tratament. În cazul în care biopsia

endometrului denotă o stare premalignă sau malignă, sistarea THM este indiscutabilă.

THS nu conduce la creșterea riscului de cancer de col uterin.

2. Riscul cancerului de sân.

Riscul cancerului de sân este o altă problemă ce trebuie prevăzută neapărat la stabilirea indicației pentru THS. În literatura de specialitate, la acest subiect sunt publicate diverse opinii și polemici ale specialiștilor în diverse domenii ale medicinei. Până în prezent, nu este bine cunoscut mecanismul prin care estrogenele și progestogenii ar stimula cancerogeneza. Sunt promovate unele teorii, însă toate sunt recunoscute cu rol de implicare în creșterea riscului de cancer de sân [6, 50, 88, 102]:

1. Estrogenele pot promova creșterea și evoluția cancerului de sân preexistent. Hiperestrogenemia și intensificarea producției locale de estrogeni în celulele cancerigene sporesc cancerogeneza la toate etapele.

2. Riscul cancerului de sân crește la administrarea prin prim-pasaj sau a dozelor mari de estrogeni. Administrarea estrogenului în doze mari este însoțită de formarea intensă a metaboliților lui în țesuturile periferice (inclusiv în glanda mamară).

3. Metaboliții formați la transformările biochimice ale estrogenelor în țesutul glandei mamare pot conduce la mutații genice în celulele țesutului. În urma acestor mutații, se pot deteriora genele supresoare, protooncogene, gene care reglează procesele proliferării și alterării celulare, angiogeneza, apoptoza celulară și sunt responsabile de repararea ADN-ului.

Notă informativă. Genele supresoare blochează dezvoltarea neoplaziilor prin reglarea creșterii și proliferării celulare. Mutațiile cu pierderea funcției acestor gene conduc la proliferare, la creștere celulară necontrolată și la apoptoză inefficientă. Genele protooncogene sunt gene celulare normale, care prin activare devin oncogene, determinând transformarea malignă a celulelor. Variantele activate ale protooncogenelor sunt numite *oncogene celulare* (exemple de activare oncogenă: HER-2/ human epithelial receptor 2, translocatii cromozomiale etc.

4. Estrogenele promovează dezvoltarea tumorilor nonmaligne pe fundal premorbid existent la debutul terapiei de substituție. Această ipoteză își găsește argumentare la determinarea regresiei modificărilor induse de estrogeni în

țesutul glandei mamare și revenirea riscului de cancer de sân la limita bazală în scurt timp de la întreruperea tratamentului hormonal.

Notă informativă. În prezent, prin spectrometria de masă a fost posibilă determinarea nivelului E_2 (<5 pg/mL) în serul pacienților în postmenopauză. De menționat că și la acest nivel bazal al E_2 s-au determinat efecte biologice, în special asupra glandei mamare. Nivelul $E_2 - \geq 4$ pg/ml la paciențele în menopauză este asociat cu creșterea riscului de cancer de sân estrogen receptor pozitiv.

În pofida mecanismelor expuse, participarea estrogenelor la etapele inițiale de dezvoltare a tumorii este auxiliară, deoarece ele nu sunt considerate cancerigene. Toate efectele acțiunii estrogenelor asupra țesutului glandei mamare stau la baza strategiilor managementului hormonal de menopauză – pentru protejarea maximă a țesutului, administrarea terapiei pur estrogenice în cure scurte cu doze mici, cu examinarea clinică, radiologică prealabilă și în serie a glandelor mamare.

Indiferent de componentul estrogenic, THE are un efect temperat asupra glandei mamare, comparativ cu terapia hormonală combinată E+P. De asemenea, THE influențează nesemnificativ riscul de cancer de sân, indiferent de calea administrării, chiar și în cure de peste 5 ani, cu excepția cazurilor asociate cu factori de risc individuali de dezvoltare a cancerului de sân (*tab.7*) [5, 21, 53, 88]. La femeile în postmenopauză, obezitatea este unul din factorii cu impact negativ asupra riscului de cancer de sân. Statutul hormonal al acestor paciente are la bază o hiperestrogenemie ca urmare a conversiei androgenilor în estrogene (estron) în țesutul adipos. Aceasta ar fi explicația conexiunii creșterii riscului de cancer de sân la paciențele obeze în postmenopauza precoce, perioadă când cel mai des se apelează la tratamentul de substituție cu hormoni. Din aceste considerente, la etapa de decizie a opțiunilor hormonale de substituție cu estrogene, cu atât mai mult a terapiei combinate, paciențele cu obezitate în peri- sau postmenopauză trebuie supuse unor investigații minuțioase prealabile ale glandei mamare, cu evaluarea factorilor de risc de cancer de sân și a altor riscuri [56].

În ceea ce privește acțiunea componentelor hormonale combinate în diferite regimuri asupra glandelor mamare, regimul secvențial este mai favorabil decât cel combinat continuu, deoarece glanda mamară nu este expusă acțiunii progesteronice permanente. În general, THS combinată conduce la creșterea densității țesutului glandelor mamare (vizibilă la examinarea prin mamografie), considerată un factor de risc în dezvoltarea cancerului de sân, efect reversibil la întreruperea tratamentului. Fără îndoială, în situațiile când managementul simpto-

melor menopauzale impune administrarea sistemică a preparatelor combinate, rolul decisiv îi revine componentului gestagenic, datorită mecanismelor și efectelor acțiunii lui asupra glandei mamare, regimului includerii lui în terapia cu estrogene. Componentelor progestogenice cu acțiune neutră, nonandrogenică și antiandrogenică, derivaților spironolactonei, retroprogesteronului (*tab.7*) li se acordă prioritate în substituția hormonală combinată, inclusiv la pacientele la care factorul metabolic este un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de sân.

Notă informativă. Mecanismul, prin intermediul căruia progestogenii ar influența dezvoltarea cancerului de sân, nu este cunoscut, deși activitate mitotică maximă în țesutul glandei mamare apare în faza luteală a ciclului menstrual, ceea ce corespunde influenței predominant progesteronice. Acțiunea progesteronului și a derivaților lui sintetici asupra țesutului glandelor mamare se manifestă prin efecte sinergice, neutre sau antiproliferative asupra activității mitotice celulare induse de estrogen. Din aceste considerente, progesteronul micronizat și didroprogesteronul par a avea prioritate în cadrul tratamentului hormonal de substituție, comparativ cu alți progestogeni, în plan de pericol de dezvoltare a cancerului de sân [13, 14, 96]. Nu este susținută totalmente opinia că potențialul androgenic al progestinelor sintetice, utilizate în THS combinată, crește riscul cancerului de sân, așa cum unii progestogeni sintetici nonandrogenici și antiandrogenici (medrogeston, clormadinon acetat, ciproteron acetat, promegeston, nomegestrol acetat) au demonstrat efecte absolut diferite vis-a-vis de cancerul de sân [27, 96]. Dimpotrivă, ar fi un avantaj al prescripției THS bazată pe combinarea estrogenelor și gestagenelor nonandrogenice sau antiandrogenice la femeile cu semne de insulinorezistență, obezitate sau hiperandrogenism, fiind bine cunoscută dauna factorului hormonal și a dereglărilor metabolice în etiologia și patogeneza cancerului de sân.

Riscul cancerului de sân crește în curele îndelungate (>5 ani) de substituție hormonală combinată. THS > 5 ani este o decizie impusă de situația clinică a pacientelor, când beneficiile tratamentului sunt mult mai mari decât riscurile [41, 88, 89]. Conform îndrumărilor și recomandărilor lansate de protocoalele internaționale curente, substituția hormonală pe o perioadă de până la 5 ani este considerată nepericuloasă în plan de dezvoltare a cancerului de sân, cu condiția excluderii proceselor pre- și neoplazice prin investigarea radiologică a glandelor mamare până la inițierea tratamentului și pe parcursul lui. Dacă facem o revizuire retrogadă a capitolului ce expune componentele hormonale și efectele lor asupra glandei mamare, putem spune că obiectivele THM vis-a-vis de glanda mamară au la bază **prudență** din toate aspectele, dar nu **interdicție**. Efectele THS asupra glandei mamare depind de tipul și regimul terapiei hormonale, de dozele componentelor hormonale,

de modul și durata administrării THS și nu în ultimul rând de factorii de risc individuali de dezvoltare a cancerului de sân. Riscul de cancer de sân pe parcursul THM poate fi redus prin selectarea prealabilă a pacientelor cu risc individual minim de cancer de sân (*tab.7*).

Prin urmare, THM constituie un risc potențial de cancer de sân – eveniment rar și posibil de evitat, cu respectarea câtorva condiții: monitorizarea pacientelor (prin examinări clinice, instrumentale în serie ale glandelor mamare), prudență în managementul hormonal al simptomelor menopauzale, atitudinea grijulie a medicului curator, acord și disciplină din partea pacientelor. În cazul în care cancerul de sân a fost diagnosticat, nimeni nu poate contesta că THM îi revine rolul decisiv în apariția și dezvoltarea lui.

Tabelul 7

Factorii de risc în dezvoltarea cancerului de sân

Risc relativ	Factorii de risc
>4,0	• vârsta (65+ versus <65 ani, deși creșterea riscului este marcată până la 80 de ani); • hiperplazia atipică confirmată de biopsie; • mutațiile genetice de cancer de sân (BRC A₁ și/sau BRC A₂); • carcinomul ductal <i>in situ</i>; • carcinomul lobular <i>in situ</i>; • antecedentele personale de cancer de sân (<40 ani); • istoricul familial de cancer de sân (două sau mai multe cazuri de cancer de sân la rude de gradul întâi);
2,1- 4,0	• nivelul înalt al estrogenului sau testosteronului în postmenopauză; • expunerea la doze mari, timp îndelungat la radiații ionizante și electromagnetice a cutiei toracice; • densitatea înaltă a țesutului glandelor mamare (>50%); • istoricul familial de cancer de sân (un caz de cancer de sân la rude de gradul întâi);
1,1-2,0	• consumul de alcool; • expunerea la tratamente cu diethylstilbestrol; • menarha precoce; • statutul socio-economic înalt; • prima naștere după 30 ani; • menopauza tardivă (>55 ani); • densitatea țesutului mamar la examinare prin mamografie (26%-50%); • hiperplazia ductală nonatipică sau fibroadenomul; • lipsa sarcinii și alăptării; • obezitatea; • antecedentele personale complicate de cancerul de sân după 40 de ani; • antecedentele personale complicate de cancerul de ovare, endometru sau colon; • utilizarea curentă pe termen lung a THS combinate; • utilizarea curentă a contraceptivelor orale.

3. Riscul dezvoltării cancerului de ovare și de trompe uterine.

Majoritatea tumorilor ovariene sunt benigne, adesea chistice sau tumori la limita malignității (borderline). Odată cu înaintarea în vârstă, crește probabilitatea unui chist ovarian sau a unei tumori de a fi maligne. Cancerul de ovare se dezvoltă mai des la pacientele în postmenopauză, deși în ultimii ani se determină o creștere a frecvenței lui la femeile de 50 - 54 de ani.

Se presupune că în peste 90% din cazuri, cancerul de ovare își are originea în celulele epiteliale ale trompelor uterine. Factorii de risc în dezvoltarea cancerului de ovare sunt vârsta, istoricul familial de boală, obezitatea, tabagismul, endometrioza, nuliparitatea, numărul mare de ovulații pe parcursul vieții, sindromul Lynch și mutațiile genelor BRCA. Riscul de cancer de ovare pe durata vieții constituie 1,5%, pentru femeile cu sindromul Lynch – 12%, iar pentru femeile cu mutații genetice specifice BRCA – 40%. Și invers, factorii de reducere a riscului cancerului de ovare includ multiparitatea, alăptarea, numărul mic de ovulații pe parcursul vieții, utilizarea COC, ligaturarea trompelor uterine și histerectomia. Această structură a factorilor de risc nu s-a schimbat în decurs de peste 30 de ani.

Referitor la corelația THM și riscul cancerului de ovare există o serie de inconsecvențe. Rezultatele studiilor de meta-analiză arată o scădere, nicio schimbare sau creșterea riscului de cancer de ovare la pacientele utilizatoare de THS. Receptori pentru estrogeni și progesteron au fost identificați în tumorile ovariene și în tumorile trompei uterine (dar există puține date de confirmare a acestei presupunerii), ceea ce sugerează implicarea hormonală probabilă de promovare a carcinogenezei în ovare și în trompele uterine. În pofida incertitudinii existente vis-a-vis de riscul cancerului de ovare și de trompe uterine, unele studii au menționat creșterea riscului de cancer de ovare la utilizatoarele de THS combinată (în special în regim secvențial) în antecedente sau active (> 5 ani), cu menținerea acestui risc în decursul a 5 ani de la stoparea THS. De menționat faptul că informația expusă nu este categoric împotriva utilizării THS, deoarece adesea beneficiile ei la administrarea în cure scurte (<5 ani) pot fi mai mari decât riscul dezvoltării cancerului de ovare [5, 22, 88]. Cu atât mai mult că dezvoltarea lui pe fundalul terapiei de substituție este un fenomen rar întâlnit, chiar și la pacientele cu istoric familial de boală, cu mutații ale genelor BRCA [„The 2017 hormone therapy position statement of The North American”; NICE „Menopause” 2015, 2016].

4. Riscul de tromboze.

Riscul formării trombilor în sistemul venos (prin creșterea sintezei factorilor de coagulare dependenți de vit. K, scăderea nivelului anticoagulanților naturali și a vitezei circulației în sistemul venos) este mai mare decât în cel arterial.

TEV se manifestă prin tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, dezvoltarea căreia este precipitată de situații asociate cu scăderea fluxului sangvin în vas (imobilitate, compresiunea vasului sangvin) sau cu creșterea viscozității sângelui. Aceste modificări provoacă leziuni ale endoteliului vascular, cu activarea coagulării sângelui, formarea cheagurilor, creșterea pericolului de erupție a cheagurilor și de embolizare a arterelor pulmonare.

Notă informativă. Endoteliul vascular are funcție importantă hemostatică la nivel local și sistemic prin secreția substanțelor cu acțiuni procoagulantă, anticoagulantă, fibrinolitică, antifibrinolitică etc.

Factori de risc pentru TEV sunt: intervențiile chirurgicale sau ortopedice, traumatismele majore ale membrelor inferioare, neoplaziile, accidentul vascular cerebral (asociat cu deficit motor), tratamentul antineoplazic (hormono-, chimio- sau radioterapie), antecedentele de TEV, vârsta (> 40 ani), tratamentele hormonale (COC sau THS), modulatorii selectivi de receptor estrogenic (raloxifen, tamoxifen etc.), insuficiența cardiacă sau respiratorie, infarctul miocardic acut, bolile inflamatorii intestinale, sindromul nefrotic, infecțiile acute severe, sepsisul, trombofilia ereditară sau dobândită, anticorpii antifosfolipidici, deficitul de proteinele C și S, de antitrombină III, rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden), hemoglobinuria paroxistică nocturnă, obezitatea, tabagismul, varicele membrelor inferioare, cateterizarea venoasă centrală.

Riscul pentru TEV crește substanțial odată cu vârsta (cu/fără THM). TEV este unul din efectele adverse ale THM, riscul căreia crește la debutul tratamentului (în special în decursul primului an de substituție) [5, 26, 68, 88] și scade rapid la întreruperea lui [16, 30, 85]. Riscul TEV crește și mai mult la pacientele utilizatoare de THS cu factori de risc coexistenți pentru TEV – factori dobânziți (vârsta, obezitatea, antecedente de tromboză a v. profunde etc.) sau ereditari (mutații ale factorului V Leiden etc.). Identificarea factorilor de risc de tromboze este o măsură esențială în managementul pacientelor la etapa stabilirii indicațiilor de substituție hormonală. Este posibilă coexistența mai multor factori de risc, la sumarea cărora se calculează gradul de risc pentru TEV (mic, moderat,

mare). Screening-ul coagulării sângelui, până la inițierea THM, nu este necesar, însă este necesar pe parcursul THM. Investigările coagulării sângelui se efectuează doar la pacientele suspectate de trombofilie congenitală sau cu alți factori de risc TEV dobândiți.

Componentele hormonale, tipul și căile administrării lor pot modifica riscul de tromboză venoasă. Cele mai înalte efecte protrombotice i se atribuie substituției estrogenului prin prim-pasaj în doze uzuale sau mari. Evitarea riscului trombotic este posibilă la substituția hormonală transdermică sau per os în doze mici [26, 66, 78, 89], inclusiv la pacientele cu risc sporit de tromboză (trombofilie, obezitate, antecedente de tromboze venoase etc.) [15, 30, 35, 78, 81]. Progestogenii au impact diferit asupra riscului de TEV. Din aceste considerente, selectarea componentului progestogenic cu acțiune neutră asupra coagulării sângelui (progesteronul micronizat, derivații pregnanilor – didrogesteron, medrogeston, chlormadinon acetat, ciproteron acetat) este importantă, deoarece la utilizarea progestogenului care susține efectul coagulant al estrogenului (MPA, derivații norpregnanilor), în special în regim continuu combinat, crește riscul evenimentelor pentru TEV [66, 68, 69]. Astfel, oportunitățile substituirii hormonale combinate în plan de prevenire a TEV la pacientele cu factori de risc TEV coexistenți sunt: 1) administrarea transdermică combinată la pacientele cu factori de risc moderați sau înalți; 2) administrarea transdermică a estrogenului și a unui progestogen cu efect neutru asupra coagulării sângelui la pacientele cu factori de risc moderați sau înalți; 3) administrarea transdermică sau enterală (în doze zilnice minime) a estrogenului și a unui progestogen cu efect neutru asupra coagulării la pacientele cu risc scăzut; 4) administrarea enterală sau transdermică a estrogenului (în doze mici sau uzuale) și a unui progestogen, indiferent de efectele asupra coagulării la pacientele fără risc [38, 66].

5. Riscul de maladii cardiovasculare.

Gonadostatusul feminin în premenopauză asigură protecție sistemului cardiovascular. În postmenopauză, mai cu seamă după 60 de ani, riscul de dezvoltare a bolii coronariene și urmărilor ei (accidentele cardiovasculare) crește considerabil și este una din cauzele principale ale decesului la aceste paciente.

În ultimele două decenii, părerile și viziunea specialiștilor care studiază problema menopauzei au contribuit mult la schimbarea atitudinii față de beneficiile THM de prevenire a maladiilor cardiovasculare. În substituția hormonală,

efectele cardiovasculare (de cardioprotecție sau risc cardiovascular) corelează cu vârsta pacientelor și cu durata menopauzei. La pacientele tinere (< 60 de ani) sau cu durata menopauzei <10 ani are efect de cardioprotecție, cu reducerea mortalității premature a pacientelor de această cauză [5, 64, 88, 89]. După 60 de ani sau o perioadă lungă de menopauză (>10 ani) sunt instituite deja schimbările în metabolismul hidraților de carbon, lipidelor, care contribuie la invadarea aterosclerotică a vaselor. Administrarea THM la aceste paciente poate duce la destabilizarea plăcilor aterosclerotice cu creșterea complicațiilor cardio- și cerebrovasculare severe (infarct miocardic, AVC). De aceea, optime și eficiente sunt considerate remediile curative și intervențiile orientate spre ameliorarea și menținerea unui control asupra valorilor TA (antihipertensive), metabolismului lipidelor (statine), hidraților de carbon (antidiabetice orale/insulină, regim alimentar, efort fizic) etc. [89]. În cazul în care simptomele deficienței estrogenice persistă la aceste paciente, prioritate vor avea metodele alternative, nonhormonale de tratament (tranchilizante, antidepresive, bifosfonați, preparate de Ca cu vit. D, antioxidante etc.) sau THS topică.

Oricare ar fi scopul și oricât de mari ar fi beneficiile tratamentului de substituție cu hormoni, evaluarea factorilor de risc cardiovasculari este necesară. Există un șir de metode ce permit estimarea riscului de accident cardiovascular la populația generală – scorul de risc Framingham (pentru evaluarea riscului de boală coronariană); un sistem mai nou de evaluare, adaptat țărilor europene, — SCORE; scorul de risc Reynold; Q-Risk etc. [5, 88].

Calcularea riscului de accident cardiovascular conform sistemelor menționate are valoare predictivă a mortalității de cauză cardiovasculară pe o perioadă de 10 ani. Doar scorul de risc Framingham a fost utilizat pentru estimarea riscului de boală coronariană la femeile în menopauză cu THM. Tehnica Framingham stabilește o scală de valori pentru fiecare factor de risc: vârsta; nivelul total al colesterolului, inclusiv al HDL; tabagismul și valoarea TA sistolice, suma cifrelor oferind valoarea riscului total (anexă – tab. 8, 9, 10, 11). Scorul de risc Framingham este estimat în procente: acumularea mai puțin de 9 puncte constituie un risc <1%; 9-12 puncte – 1%; 13-14 puncte – 2%; 15 puncte – 3%; 16 puncte – 4%; 17 puncte – 5%; 18 puncte – 6%; 19 puncte – 8%; 20 de puncte – 11%; 21 de puncte – 14%; 22 de puncte – 17%; 23 de puncte – 22%; 24 de puncte – 27%; mai mult de 25 de puncte – peste 30%. În funcție de

valorile scorului, poate fi determinată severitatea riscului de boală coronariană: foarte mic (<5%); mic (5% - < 10%); moderat (10-20%); înalt (> 20%).

Protocoalele și ghidurile internaționale („The 2012, 2014, 2017 Canadian Cardiovascular Society Dyslipidemia”) în problema maladiilor cardiovasculare și de metabolism recomandă screening-ul profilului lipidic la fiecare 1-3 ani și evaluarea scorului de risc Framingham la fiecare 3-5 ani la pacientele ≥ 50 ani.

În afară de vârstă și durata menopauzei, riscul de boli cardiovasculare corelează și cu modul de administrare a THM: 1) riscul cardiovascular sub 10% nu este un obstacol pentru administrarea enterală; 2) dacă riscul cardiovascular e de 10 – 20%, prioritate i se acordă administrării transdermice; 3) când riscul depășește 20%, THS trebuie evitată (*tab.12*). Actualmente, nu există păreri unanime care din regiunile substituției hormonale combinate posedă cele mai bune calități de cardioprotecție [17, 38, 69, 89].

6. Riscul de accidente vasculare.

Accidentele vasculare sunt cauza mortalității și dizabilității la persoanele în vârstă, inclusiv la femeile în postmenopauză. THS crește riscul accidentelor vasculare odată cu vârsta pacientelor (≥ 60 de ani) și cu durata menopauzei (≥ 10 ani). De aceea, substituția hormonală nu este recomandată ca metodă de prevenire a acestora. Pentru ele, există și alte modalități, mult mai eficiente, de prevenire a accidentelor vasculare – evaluarea gradului și tratamentul maladiilor cu risc (obezitate, dislipidemie, diabet zaharat, hipertensiune arterială etc.). Riscul accidentelor vasculare este minor la pacientele cu vârsta de până la 60 de ani fără factori de risc [16, 17, 69, 85] și THS administrată enteral (cu estrogene în doze uzuale sau minime) nu este contraindicată. Pentru pacientele < 60 de ani cu factori de risc vasculari este indicată administrarea transdermică a THS (cu evitarea mecanismului trombotic primar).

VI. MONITORIZAREA ȘI ÎNGRIJIREA PACIENTELOR CU TERAPIE HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE ÎN MENOPAUZĂ

Pacientele candidate la THM necesită o monitorizare cu întocmirea unui program de investigații până la și pe parcursul tratamentului, care are următoarele obiective:

- evaluarea simptomelor clinice curente (simptome vasomotorii, psiho-emoționale și performanță cognitivă; simptome genitale, urinare, sexuale etc.);
- identificarea factorilor de risc medicali (menopauză precoce, maladii ginecologice coexistente, antecedente de tromboză venoasă/arterială, obezitate, maladii cardiace și hepatice, diabet zaharat, maladii autoimune etc.), chirurgicali (intervenții ginecologice și extragenitale), sociali, familiali, ai modului de viață;
- examenul clinic general (valorile TA, IMC);
- examenul clinic ginecologic și al glandelor mamare (consilierea pacientei de participare în programul de screening național al colului uterin și glandei mamare);
- examinări paraclinice: profil lipidic, glicemie. La indicație – bacterioscopia, bacteriologia secrețiilor vaginale; evaluarea funcțiilor hepatică și renală, HTT, coagularea sângelui;

N.B. Examenul citologic al colului uterin – la fiecare 3 ani fără HPV sau la fiecare 5 ani cu cariotipare HPV (până la 65 de ani).

- examene instrumentale: obligatorii – ECG, USG transvaginal (evaluarea m-ecoului, cutoff < 4 mm și volumului ovarelor); mamografie;

N.B. Mamografie la fiecare 2-3 ani pentru pacientele fără risc de cancer de sân și o dată în an după 50 de ani. Screening-ul anual le este recomandat și pacientelor aflate la THS (> 40 de ani) cu risc de cancer de sân.

- determinarea nivelului E₂ în ser la pacientele care urmează să substituie deficiența hormonală cu implant; la pacientele cu THS, administrată sub formă de patch/gel fără ameliorare clinică (în pofida utilizării dozei adecvate de E₂);

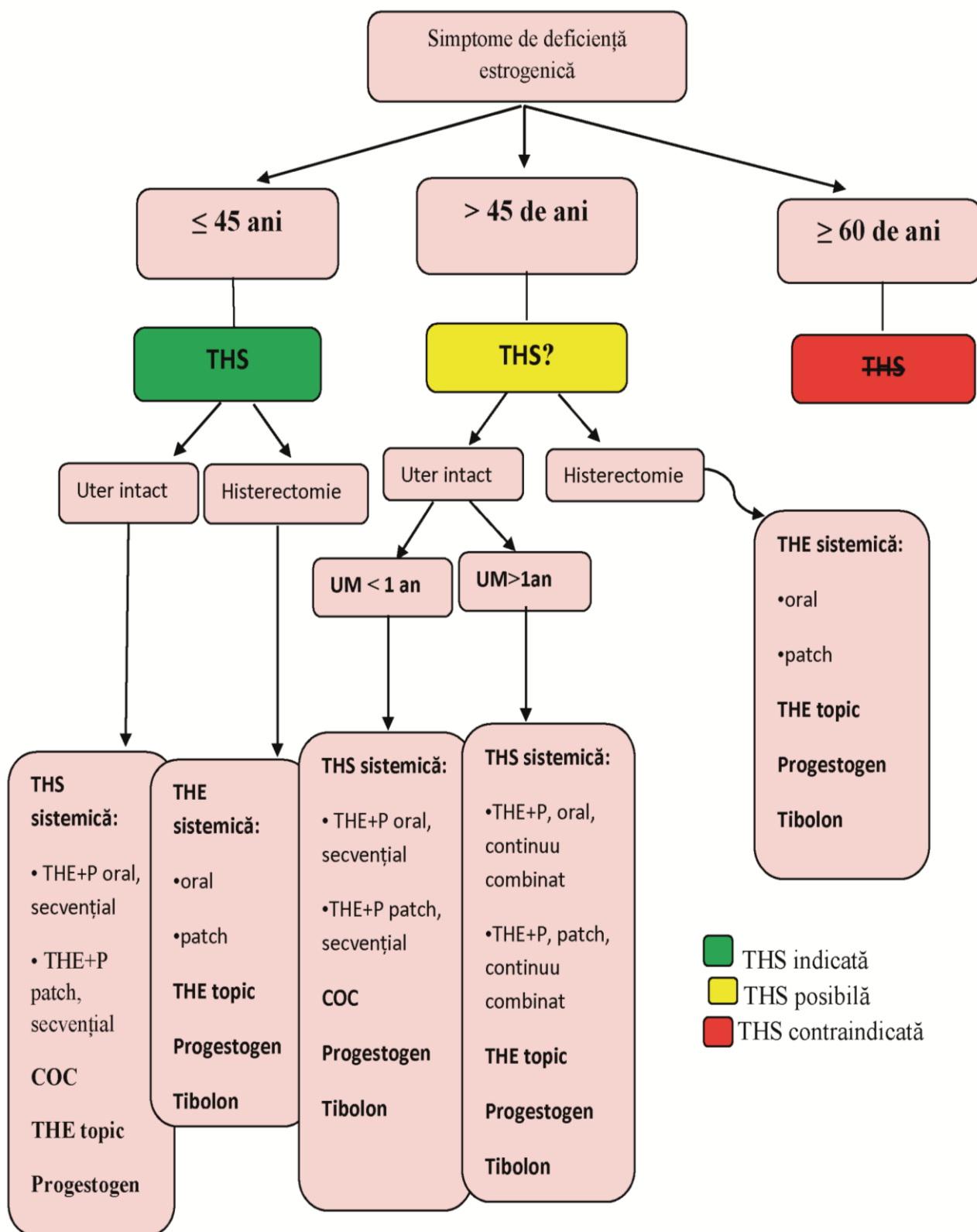


Fig. 3. Algoritmul substituției hormonale de menopauză.

- determinarea nivelului HFS în ser, pentru monitorizarea pacientelor (în special a pacientelor în menopauză precoce) aflate la THS enterală;

- biopsia endometrului (cu canula Pipelle/dilatare și chiuretaj uterin) nu este o intervenție de rutină pe parcursul monitorizării pacientelor cu THM; ea este indicată în cazul sângerărilor patologice uterine pe parcursul THM;

N.B. La pacientele cu sângerări patologice, investigările instrumentale se efectuează în următoarea consecutivitate: USG vaginală, histeroscopie, biopsie endometrială. La pacientele cu strictură a colului uterin (de vârstă), histeroscopia, dilatarea și chiuretajul uterin trebuie efectuate sub anestezie generală.

- screening-ul de rutină al colonului (>50 ani, la femeile cu risc scăzut de cancer de colon) prin test fecal pentru hemoragii oculte și/sau sigmoidoscopie/irigografie la fiecare 5 ani, colonoscopie – la fiecare 10 ani.

Monitorizarea pacientelor aflate la tratament de substituție este necesară și prevede examinări consultative și investigații în serie la 3 luni (obiective: evaluare a eficienței tratamentului, complianța la tratament, evaluarea efectelor adverse), apoi o dată în an (obiective: evaluarea avantajelor și riscurilor, dacă este luată decizia de continuare a tratamentului).

N.B. Examinarea extracuriculară este recomandată oricând în cazul simptomelor alarmante (metroragie neprogramată, mastrodinie continuă, edem și dureri ale membrelor inferioare, dispnee, hipertensiune persistentă etc.). De menționat că decizia de continuare sau de stopare a tratamentului se ia în fiecare an, în conformitate cu programul elaborat al monitorizării, iar în cazul apariției unor complicații în urma tratamentului – oricând. La stoparea tratamentului, sunt posibile simptome rebound (simptome vasomotorii), care pot fi anihilate prin reducerea treptată a dozei componentului estrogenic: E₂ administrat oral – până la 1mg, iar transdermic – până la 25 μg (prin înjumătățirea comprimatului, alternarea zilelor cu și fără pastile și tăierea plasurelui de tip matrice). În situațiile când stoparea THM este urmată de simptome insuportabile: 1) se menține doza inițială, cu încercări de reducere treptată a E₂ după 6-12 luni; 2) se aplică măsuri de tratament alternativ.

ANEXĂ

Tabelul 8

Riscul de accident cardiovascular în funcție de vârstă (scorul Framingham)

Vârsta, (ani)	Puncte
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Tabelul 9

Riscul de accident cardiovascular în funcție de nivelul colesterolului în ser (scorul Framingham)

Vârsta (ani)	Colesterol total (mg/dl)	Puncte
20-39	160 <	0
	160-199	4
	200-239	8
	240-279	11
	≥ 280	13
40-49	160 <	0
	160-199	3
	200-239	6
	240-279	8
	≥ 280	10
50-59	160 <	0
	160-199	2
	200-239	4
	240-279	5
	≥ 280	7
60-69	160 <	0
	160-199	1
	200-239	2
	240-279	3
	≥ 280	4
70-79	160 <	0
	160-199	1
	200-239	1
	240-279	2
	≥ 280	2

Tabelul 10

Tabagismul și riscul de accident cardiovascular (scorul Framingham)

Vârsta (ani)	Tabagism	Puncte	Tabagism	Puncte
20-39	Da	9	Nu	0
40-49	Da	7	Nu	0
50-59	Da	4	Nu	0
60-69	Da	2	Nu	0
70-79	Da	1	Nu	0

Tabelul 11

Hipertensiunea arterială și riscul de accident cardiovascular (scorul Framingham)

TAs (mmHg)	Tratată	Netratată
<120	0	0
120-129	1	1
130-139	2	2
140-159	3	3

Tabelul 12

Riscul dezvoltării bolii coronariene (scor Framingham) în funcție de durata menopauzei

Gradul de risc	Durata menopauzei (ani)		
	≤ 5	6-10	> 10
Foarte mic (<5%)	THS	THS	THS
Mic (5%- < 10%)	THS	THS transdermică	THS
Moderat (10-20%)	THS transdermică	THS transdermică	THS
Înalt (> 20%)	THS	THS	THS

CONCLUZII

1. Estrogenele bioidentice (17- β -estradiol, estradiol valerat, EEC, estron sulfat, estriol), derivatul sintetic al estradiolului (etinil-estradiol), administrate sub diferite forme și căi (prim-pasaj, parenteral, topic), sunt componentele de bază ale substituirii hormonale la pacientele în menopauză.
2. Efectele acțiunii estrogenului, progestogenului, substituite exogen, se realizează la interacțiunea lor cu receptorii nucleari (ER- α , ER- β ; RP; RA; RE; RG; RM) și cu receptorii membranei plasmatică (proteina G de cuplaj 30 sau GPR 30).
3. Eficiența THM combinate este asigurată de acțiunile componentului progestogenic (antiestrogenică, androgenică, antiandrogenică, glucocorticoidă, antimineralocorticoidă) la nivelul organelor efectorii.
4. Indicațiile cardinale de administrare a THM sunt simptomele vasomotorii și simptomele atrofiei urogenitale la pacientele în menopauză.
5. Inițierea precoce și administrarea THM până la 50-51 de ani la pacientele în menopauză precoce și pe o durată de până la 5 ani la pacientele în menopauză naturală cresc beneficiile tratamentului.
6. Monitorizarea pacientelor aflate la THM este necesară și prevede examinări consultative și investigații în serie la 3 luni (după inițierea tratamentului) și apoi – o dată în an.
7. Decizia de continuare sau stopare a THM se ia în fiecare an sau oricând în cazul complicațiilor apărute în urma tratamentului.

TESTE DE EVALUARE A CUNOȘTINȚELOR

1. CS. Indicați forma medicamentoasă pe bază de estrogene cu acțiune sistemică:

- a) supozitoare;
- b) plasture transdermic;
- c) cremă vaginală;
- d) tablete vaginale;
- e) inel vaginal.

2. CM. Indicați componentele estrogenice utilizate în substituția hormonală de menopauză:

- a) estradiol valerat;
- b) estradiol micronizat;
- c) etinil-estradiol;
- d) estrogene equine conjugate;
- e) *Cimicifuga racemosa*.

3. CM. Selectați dozele uzuale de estradiol pentru administrare enterală:

- a) 1mg;
- b) 0,5 mg;
- c) 0,1mg;
- d) 2 mg;
- e) 0,625 mg.

4. CM. Selectați dozele minime de estradiol pentru administrare enterală:

- a) 2 mg;
- b) 0,625 mg;
- c) 1 mg;
- d) 0,3 mg;
- e) 0,5 mg.

5. CM. Selectați dozele uzuale de estradiol micronizat pentru administrare transdermică:

- a) 25 μ g;
- b) 14 μ g;
- c) 100 μ g;
- d) 50 μ g;
- e) 75 μ g.

6. CM. Indicați efectele estrogenului în cadrul substituției:

- a) proliferarea endometrului;
- b) vasoconstricție arterială;
- c) schimbări secretorii în endometru;
- d) creșterea temperaturii corporale;
- e) creșterea coagulării sângelui.

7. CS. Selectați indicația pentru monoterapia enterală cu estrogene:

- a) uter intact;
- b) colecistită calculoasă;
- c) tromboză venoasă;
- d) posthisterectomie;
- e) metroragie.

8. CM. Selectați obiectivele substituirii hormonale la pacientele în menopauză:

- a) prevenirea maladiilor cardiovasculare;
- b) atrofia vaginală;
- c) simptomele vasomotorii;
- d) prevenirea bolii Alzheimer;
- e) menopauza precoce.

9. CM. Indicați modul de administrare a progestogenilor în substituția combinată:

- a) enteral;
- b) transdermic;
- c) intrauterin;
- d) intramuscular;
- e) vaginal.

10. CM. Indicați efectele progestogenilor care îi asigură endometrului protecție eficientă:

- a) estrogenic;
- b) antiandrogenic;
- c) progesteric;
- d) androgenic;
- e) glucocorticoid.

11. CM. Numiți schemele de substituție hormonală indicate pacientelor cu uter intact:

- a) monoterapie cu estrogene;
- b) terapie hormonală combinată în regim secvențial (cu ciclu scurt);
- c) monoterapie cu progestogeni;
- d) terapie hormonală continuă combinată;
- e) monoterapie cu androgene.

12. CM. Alegeți schemele de tratament hormonal potrivite pacientelor în postmenopauză (≥ 1 an):

- a) tratament continuu combinat;
- b) tratament topic;
- c) monoterapie cu progestogeni;
- d) tratament combinat secvențial;
- e) tibolon.

13. CM. Numiți schemele de substituție hormonală indicate pacientelor după histerectomie:

- a) monoterapie cu gestagene;
- b) terapie hormonală combinată;
- c) monoterapie cu estrogene;
- d) tratament topic;
- e) tibolon.

14. CS. Substituția hormonală este indicată în:

- a) simptomele vasomotorii;
- b) incontinența de urină;
- c) hipertensiunea arterială;
- d) prolapsul genital;
- e) tulburarea distimică.

15. CM. Substituția hormonală este eficientă în:

- a) infecțiile recurente ale tractului genital inferior;
- b) incontinența de urină;
- c) simptomele psihovegetative;
- d) prolapsul genital;
- e) dispareunie.

16. CM. Terapiei de substituție hormonală pot fi supuse următoarele paciente:

- a) în postmenopauză < 60 de ani;
- b) cu durata menopauzei < 10 ani;
- c) în postmenopauză ≥ 60 de ani;
- d) cu menopauză precoce;
- e) în premenopauză.

17. CM. Alegeți dozele zilnice de estradiol recomandate pacientelor în menopauză precoce:

- a) mari (enteral);
- b) mici (enteral);
- c) uzuale standard (enteral);
- d) uzuale standard (transdermic);
- e) mici (transdermic).

18. CM. Indicați dozele recomandate de estradiol pentru substituția hormonală a pacientelor în menopauză naturală:

- a) mari (enteral);
- b) mici (enteral);
- c) uzuale standard (enteral);
- d) uzuale standard (transdermic);
- e) mici (transdermic).

19. CM. Selectați tipurile de substituție hormonală recomandate pacienților cu endometrioză în antecedente:

- a) monoterapie cu estrogene;
- b) terapie combinată în regim continuu;
- c) terapie combinată în regim ciclic;
- d) monoterapie cu preparate steroidiene cu acțiune selectivă (tibolon);
- e) monoterapie cu gestagene.

20. CM. Biopsia endometrului se aplică la pacientele supuse THS în caz de:

- a) metroragie (>7 zile) la privațiunea preparatului în regim ciclic;
- b) metroragie pe fundalul tratamentului hormonal continuu combinat;
- c) metroragie până în ziua a 6-a de administrare a progestogenului;
- d) sângerare (< 7 zile) la privațiunea progestogenului;
- e) grosimea endometrului > 4 mm în tratamentul continuu combinat.

21. CM. Alegeți măsurile terapeutice în cazul constatării (prin biopsie) a hiperplaziei endometriale simple pe fundalul THS:

- a) sistarea tratamentului;
- b) ablația endometrului;
- c) creșterea dozei de progestogen;
- d) continuarea tratamentului inițiat;
- e) trecerea la substituția hormonală în regim secvențial.

RĂSPUNSURI LA TESTE

- | | | |
|---------------|----------------|----------------|
| 1. b | 8. b, c, e | 15. a, c, e |
| 2. a, b, c, d | 9. a, b, c | 16. a, b, d |
| 3. a, d, e | 10. c, d | 17. a, c, d |
| 4. d, e | 11. b, c, d | 18. b, e |
| 5. c, d | 12. a, b, c, e | 19. b, d, e |
| 6. a, e | 13. a, c, d, e | 20. a, b, c, e |
| 7. d | 14. a | 21. c, e |

BIBLIOGRAFIE

1. **Allen N., Tsilidis K., Key T., Dossus L. et al.** Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. In: *Am J Epidemiol.* 2010. Vol.172 (12), p.1394-1403.
2. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, Clinical Practice Guidelines for the diagnoses and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016. In: *Endocrine Practice.* 2016. Vol. 22 (Suppl 4), p. 2-29.
3. American Association of Clinical Endocrinologists, Menopause Guidelines. In: *Endocrine Practice.* 2011. Vol.17 (suppl 6), p. 3-20.
4. **Andreen L., Nyberg S., Turkmen S. et al.** Sex steroidinduced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. In: *Psychoneuroendocrinology.* 2009. Vol.34, p.1121-1133.
5. **Baber R., Panay N., Fenton A.,** IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. In: *Climacteric.* 2016. Vol. 19:2, p.109-150.
6. **Bakken K., Fournier A., Lund E. et al.** Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. In: *Int J Cancer.* 2011.Vol.128, p.144-156.
7. **Bakour S., Williamson J.** Latest evidence on using hormone replacement therapy in the menopause. In: *The Obstetrician and Gynaecologist.* 2015. Vol. 17, p. 20-28.
8. **Beral V., Reeves G., Bull D., Green J.** Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. In: *J Natl Cancer Inst.* 2010. Vol. 103, p. 296-305.
9. **Bhavnani B.R., Stanczyk F. Z.** Pharmacology of conjugated equine estrogens: Efficacy, safety and mechanism of action. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2014. Vol.12, p. 16-29.
10. **Binkowska M., Woron J.** Progestogens in menopausal hormone therapy. In: *Prz Menopauzalny.* 2015. Vol.14, no.2, p.134-143.
11. **Bregar A., Taylor K., Stuckey A.** Hormone therapy in survivors of gynaecological and breast cancer. In: *The Obstetrician and Gynaecologist.* 2014. Vol. 16, p.251-258.
12. **Brinton L., Felix A.,** Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. In: *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015.Vol.142, p.83-89.
13. **Campagnoli C., Abba C., Ambroggio S., Peris C.** Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. In: *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005. Vol.97, p. 441-450.
14. **Campagnoli C., Clavel-Chapelon F., Kaaks R.** Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. In: *Steroid Biochem Mol Biol J.* 2005. Vol. 96 (2), p.95-108.
15. **Canonico M., Oger E., Conard J. et al.** Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hor-

- hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. In: *J Thromb Haemost*. 2006. Vol.4, p. 1259 -1265.
16. **Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et all.** Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. In: *Circulation*. 2007. Vol.115, p.840 – 845.
 17. **Canonico M., Plu-Bureau G., Scarabin P.** Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. In: *Maturitas*. 2011. Vol.70 (4), p.354-360.
 18. **Castelo-Branco C., Cancelo M., Villero J. et all.** Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. In: *Maturitas*. 2005. Vol.52, p. 46-52.
 19. **Castro N. Manuel., Bikhauser M., Samsioe G. et.all.** EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. In: *Maturitas*. 2015. Vol. 81, p.88-92.
 20. **Chang I.J., Hong G.Y., Oh Y.L. et all.** Effects of Menopausal Hormone Therapy on Uterine Myoma in Menopausal Women. In: *J Menopausal Med*. 2013. Vol. 19 (3), p. 123-129.
 21. **Chlebowski R., Manson J., Anderson G. et all.** Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. In: *J Natl Cancer Inst*. 2013. Vol.105, p. 526-535.
 22. **Cobin.R.H., Goodman.N.F.** American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on -2017 update. In: *Endocrine practice*. 2017.vol.23, p.869-878.
 23. **Crosbie E., Zwahlen M., Kitchener H. et all.** Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010. Vol. 19, p. 3119-3110.
 24. **Davey Dennis A.** HRT: some unresolved clinical issues in breast cancer, endometrial cancer and premature ovarian insufficiency. In: *Women's Health*. 2013. Vol. 9 (1), p. 59-67.
 25. **Dong Li, Cheng-yi Ding, Li-huaQiu.** Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovariancancer patients: A systematic review and meta-analysis. In: *Gynecologic Oncology*. 2015. vol 139, p.355-362.
 26. **Eisenberger A., Westhoff C.** Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014. Vol.142, p.76-82.
 27. **Fournier A., Berrino F., Riboli E. et all.** Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. In: *Int J Cancer*. 2005. Vol.114, p.448-454.
 28. **Gadducci A., Guerrieri M.E., Genazzani A.R.** Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. In: *Minerva Ginecologica*. 2012. Vol.64 (1), p.67-74.
 29. **Gambacciani M., Levancini M.** Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. In: *Przegląd Menopauzalny*. 2014. Vol.13 (4), p.213-220.

30. **Gartlehner G., Patel S., Viswanathan M. et al.** Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: an evidence review for the U.S. preventive services task force. In: Evidence Synthesis. 2017. No.155., p. 42.
31. **Gemmel L.C., Webster K.E., Becker C.M.** The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. In: Human Reproduction Update. 2017. Vol. 23, no.4, p.481-500.
32. **Gervail M., Stevenson J.** Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. In: The Pharmaceutical Journal. 2017. Vol. 9, no.1, p. 665-674.
33. **Goodwin J., Green S., Moinpour C. et al.** Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. In: J Clin Oncol. 2008. Vol.26, p.1650-1656.
34. **Griebing T. L., Liao Z., Smith P. G.** Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. In: Menopause. 2012. Vol.19, p.630-635.
35. **Grodstein F., Manson J., Stampfer M., Rexrode K.** Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. In: Arch Intern Med. 2008. Vol.168, p. 861-866.
36. **Gupta P., Ozel B., Stanczyk F. Z., Felix J. et al.** The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status. In: Menopause. 2008. Vol.15 (1), p.94-97.
37. **Gupte A., Pownall H., Hamilton D.** Estrogen: An emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. In: Journal of Diabetes Research. 2014. Vol. 2015, p.1-9.
38. **Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H. et al.** Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). In: Thromb Haemost. 2000. Vol. 84, p.961-967.
39. **Huang K.E., Baber R.** Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. In: Climacteric. 2010. Vol.13, p.317-327.
40. **Jaakkola S., Lyytinen H., Dyba T., Pukkala E. et al.** Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. In: Int J Cancer. 2011. Vol.128 (7), p.1644-1651.
41. **Jaakkola S., Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O.** Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. In: Obstetrics and Gynecology. 2009. Vol.114, no.6, p.1197-1204.
42. **Kagan R., Williams R., Pan K., Mirkin S., Pickar J.** A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. In: Menopause. 2010. Vol. 17 (2), p. 281-289.
43. **Khosla S., Oursler M., Monroe D.** Estrogen and the skeleton. In: Trends Endocrinol Metab. 2012. Vol. 23 (11), p.576-581.

- 44.**Knowlton A., Lee A.** Estrogen and the cardiovascular system In: Pharmacol Ther. 2012. Vol. 135 (1), p.54-70.
- 45.**Kuhl H.** Pharmacology of Progestogens. In: J. Reproduktionsmed. Endokronol. 2011. Vol.8 (Sonderheft 1), p. 157-177.
- 46.**Lignieres B.** Effects of progestogens on the postmenopausal breast. In: Climacteric. 2002. Vol.5, p.229-235.
- 47.**Lobo R., McCormick W., Singer F., Roy S.** Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. In: Obstetrics and Gynecology. 1984. Vol. 63, p. 1-5.
- 48.**Lokkegaard E., Andreassen A., Jacobsen R. et all.** Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. In: Eur Heart J. 2008. Vol. 29, p. 2660-2668.
- 49.**Louise A. B., Ashley S. F.** Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer. In: J Steroid Biochem Mol Biol. 2014. Vol.142, p.83-89.
- 50.**Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O.** Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. In: Obstetrics and Gynecology. 2006. Vol. 108 (6), p.1354-1360.
- 51.**Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society.** In: The North American Menopause Society. 2013. Vol.20 (9), p. 888-902.
- 52.**Manson J., Chlebowski R., Stefanick M. et all.** Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. In: JAMA. 2013. Vol. 310, p.1353-1368.
- 53.**Menopause, Clinical Guideline Methods, evidence and recommendations.** National Collaborating Centre for Women`s and Children`s Health. 2015. P. 69-201.
- 54.**Mohammed K., Benkhadra K.** Oral vs. transdermal estrogen and the risk of venous and arterial thrombotic events: a systematic review and meta-analysis. In: J Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 100 (11), p.4012-4020.
- 55.**Morrow Ph., Mattair D., Hortobagyi G.** Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. In: The Oncologist. 2011. Vol.16, p.1658-1664.
- 56.**Muti P., Stanulla M., Micheli A. et all.** Markers of insulin resistance and sex steroid hormone activity in relation to breast cancer risk: a prospective analysis of abdominal adiposity, sebum production, and hirsutism. In: Italy Cancer Causes Control. 2000. Vol.11, p.721-730.
- 57.**Nath A., Sitruk-Ware R.** Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. In: Climacteric. 2009. Vol.12 (suppl 1), p. 96-101.
- 58.**Olie V., Plu-Bureau G., Conard J. et all.** Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. In: Menopause. 2011. Vol.18, p. 488-493.
- 59.**Phipps A., Doherty J., Voigt L. et all.** Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. In: Cancer Causes Control. 2011. Vol. 22, p.1639-1646.

- 60.**Pickar J.H.** Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. In: *Maturitas*. 2013. Vol. 75, p. 3-6.
- 61.**Pinkerton J., Harvey J., Lindsay R. et al.** Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99, p. E189-E198.
- 62.**Prior J., Nielsen J., Hitchcock C. et al.** Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flushes: a 1-year randomized double-blind trial following perimenopausal ovariectomy. In: *Clin Sci*. 2007. Vol. 112, p. 517-525.
- 63.**Razavi P., Pike M., Horn-Ross P. et al.** Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010. Vol.19, p. 475-483.
- 64.**Renoux C., Dell'aniello S., Garbe E., Suissa S.** Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. In: *BMJ*. 2010. Vol.340, p.2519.
- 65.**Rizk B., Fischer A.S., Lotfy H.A.** Recurrence of endometriosis after hysterectomy. In: *Facts Views Vis Obgyn*. 2014. Vol. 6 (4), p. 219-227.
- 66.Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous Thromboembolism and Hormone Replacement Therapy. Green-top Guideline No.19. 2011. 3rd ed., p.2-11.
- 67.**Sanchez C.K., Rumbellow S.** Hormone replacement therapy for menopausal symptoms. In: *US Pharm*. 2018. Vol. 43(9), p.21-26.
- 68.**Santen R., Allred C., Ardoin S. et al.** Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, vol.95, s1-s66.
- 69.**Sare G., Gray L., Bath P.** Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. In: *European Heart Journal*. 2008.Vol. 29(16), p. 2031-2041.
- 70.**Sassarini G.** Depression in midlife women. In: *Maturitas. The European Menopause Journal*. 2016. Vol. 94, p. 149–154.
- 71.**Schindler A.** The „newer” progestogens and postmenopausal hormone therapy. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014.Vol.142, p. 48-51.
- 72.**Schindler A., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al.** Classification and pharmacology of progestins. In: *Maturitas*. 2008. Vol.61(1-2), p.171-180.
- 73.**Shoultz B.** Oestrogen therapy: oral versus non-oral administration. In: *Gynecological Endocrinology*. 2009.Vol.25 (9), p.551-553.
- 74.**Shufelt C., Merz C., Prentice R. et al.** Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women’s Health Initiative Observational Study. In: *Menopause*. 2014. Vol.21, p. 260-266.
- 75.**Simoncini T.** Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. In: *Climacteric*. 2009. Vol.12 (suppl 1), p. 6-11.

- 76.**Simoncini T., Genazzani A.** Non-genomic actions of sex steroid hormones. In: Eur J Endocrinol. 2003.Vol.148, p. 281-292.
- 77.**Sinha A., Ewies A.** Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. In: Climacteric. 2013. Vol. 16, p. 305-312.
- 78.**Smith N., Blondon M., Wiggins K. et all.** Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. In: JAMA Intern Med. 2014. Vol.174, p. 25-31.
- 79.**Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada.** Ongoing management of menopausal women and those with special considerations. In: Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014. P. s51-s57.
- 80.**Stanczyk F. Z., Bhavnani B.R.** Use of medroxyprogesterone acetate for hormone therapy in postmenopausal women. In: The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2015. Vol. 153, p. 151-159.
- 81.**Straczek C., Oger E., Yon de Jonage-Canonico M. et all.** Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. In: Circulation. 2005. Vol.112, p. 3495-3500.
- 82.**Stuenkel C. A., Davis S.R., Gompel A. et all.** Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice guideline. In: The Journal of Clinical endocrinology and Metabolism. 2015. Vol.100, p. 3975-4011.
- 83.**Sturdee D., Panay N.** Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. In: Climacteric. 2010. Vol.13, p.509-522.
- 84.**Stute P, Ceausu I., Depypere H. et all.** Model of care healthy menopause and ageing: EMAS position statement. In: Maturitas. 2016. Vol.92, p.1-6.
- 85.**Sweetland S., Beral V., Balkwill A. et all.** Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. In: J Thromb Haemost. 2012. Vol.10, p. 2277-2286.
- 86.**Tan O., Pinto A., Carr B.,** Hormonal and Non-Hormonal Management of Vasomotor Symptoms: A Narrated Review. In: Journal of Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2013.Vol.1(2):1009, p.2-15.
- 87.**Thacker H.** Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. In: J Womens Health. 2011. Vol. 20, p.1007-1016.
- 88.**The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.** In: Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2017. Vol.24, no.7, p.728-753.
- 89.**The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.** Management of the menopause, guideline. 2017. p.1-5.
- 90.**Trabert B., Wentzensen N., Yang H., Sherman M. et all.** Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? In: Int J Cancer. Int J Cancer. 2013. Vol.132 (2), p.417-426.
- 91.**Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** In: J Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol.100 (11), p. 3975-4011.

92. **Umland E.** Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. In: *J Manag Care Pharm.* 2008. Vol.14, p.14-19.
93. **Utian W., Shoupe D., Bachmann G. et all.** Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. In: *Fertil Steril.* 2001. Vol.75, p. 1065-1079.
94. **Virpi Koskela-Niska.** Postmenopausal hormone therapy and risk of ovarian and primary fallopian tube cancer. Academic dissertation. Helsinki 2015. P.1-83.
95. **Wang H., Liu M., Deborah J., Clegg D. et all.** New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2009. Vol. 1791, p. 1037-1047.
96. **Wood C., Register T., Lees C. et all.** Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. In: *Breast Cancer Res Treat.* 2007. Vol.101, p.125-134.
97. **Worsley R., Davis S., Gavrilidis E. et all.** Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. In: *Maturitas.* 2012. Vol.73, p.127-133.
98. **Yang H., Black A., Falk R. et all.** Association of serum sex steroid hormone hemodilution and body mass index among healthy postmenopausal women. In: *Ann Epidemiol.* 2011. Vol.21, p. 466-471.
99. **Yang X., Guo Y., He J., et all.** Estrogen and estrogen receptors in the modulation of gastrointestinal epithelial secretion. In: *Oncotarget.* 2017. Vol.8 (57), p.97863-96692.
100. **Zarate S., Stevnsner T., Gredilla R.** Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. Neuroprotection and DNA repaire. In: *Front.Aging Neourosi.* 2017. <https://doi.org/10.3389/fna-gi.2017.00430>.
101. **Обрубов А.С., Обрубов С.А.** Офтальмологические проявления фармакотерапии: заместительная гормональная терапия у женщин. В: «Российская детская офтальмология». 2012. № 3, с.36-38.
102. **Прокопьева Т.А., Горбунова Е.Е.** Заместительная гормональная терапия и рак молочной железы, В: «Практическая медицина». 2011, № 6 (54), с. 23-27.
103. **Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А.** Современный взгляд на заместительную гормональную терапию В: «Эндокринология». 2012, № 2(4), с. 34-39.
104. **Юренева С.В.** Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии). В: «Пластическая хирургия и косметология». 2011, с. 1-10.

CUPRINS

INTRODUCERE	4
ABREVIERI.....	6
I. COMPONENTELE HORMONALE DE SUBSTITUȚIE ÎN MENOPAUZĂ	7
1. Estrogenele. Farmacoterapia, mecanismele și efectele acțiunii lor	7
2. Progestogenii. Farmacoterapia, mecanismele și efectele acțiunii lor	22
II. PRINCIPII ȘI INDICAȚII DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ ÎN MENOPAUZĂ.....	31
III. SUBSTITUȚIA HORMONALĂ ÎN MENOPAUZĂ	32
1. Tratamentul hormonal de substituție al simptomelor precoce	32
2. Tratamentul sindromului urogenital	34
3. Prevenirea și tratamentul osteoporozei	36
4. Particularitățile tratamentului hormonal în menopauza precoce	37
IV. PARTICULARITĂȚI ALE SUBSTITUȚIEI HORMONALE LA PACIENTELE CU MALADII GINECOLOGICE	39
1. Endometrioza	39
2. Miomul uterin	39
3. Histerectomia, ablația endometrului	40
4. Cancerul și tumorile benigne ale glandei mamare	41
5. Cancerul de endometru	42
6. Cancerul de col uterin	42
7. Cancerul de ovare și trompe uterine	42
8. Alte tipuri de tumori maligne	44
V. RISCURI ȘI COMPLICAȚII ÎN TERAPIA HORMONALĂ DE MENOPAUZĂ	44
1. Procesele hiperplazice ale uterului	44
2. Riscul cancerului de sân.....	46
3. Riscul dezvoltării cancerului de ovary și de trompe uterine.....	50
4. Riscul de tromboze	51
5. Riscul de maladii cardiovasculare	52
6. Riscul de accidente vasculare	54
VI. MONITORIZAREA ȘI ÎNGRIJIREA PACIENTELOR CU TERAPIE HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE ÎN MENOPAUZĂ	55
ANEXĂ	58
CONCLUZII	60
TESTE DE EVALUARE A CUNOȘTINȚELOR.....	61
RĂSPUNSURI LA TESTE.....	64
BIBLIOGRAFIE	65