

## Ανασκόπηση

## Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Π.Κ. Ηλιάδου  
Δ.Χ. Γουλής  
Α.Γ. Γουλής

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία των συμπτωμάτων και των παθήσεων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση έχει καταστεί σημαντικό κοινωνικο-οικονομικό και ιατρικό θέμα, λόγω της συνεχούς αύξησης του αριθμού των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οι κύριες ενδείξεις χορήγησης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) με τη μορφή οιστρογόνων μαζί με προγεσταγόνο -ή μόνο οιστρογόνων σε γυναίκες χωρίς μήτρα- είναι τα μετρίου έως σοβαρού βαθμού αγγειοκινητικά συμπτώματα και τα συμπτώματα από το ουρογεννητικό σύστημα. Στη ΘΟΥ χρησιμοποιούνται τα φυσικά οιστρογόνα και δύο μεγάλες ομάδες προγεσταγόνων, τα παράγωγα της προγεστερόνης και τα παράγωγα της νορτεστοστερόνης. Τα συνηθέστερα σχήματα χορήγησης είναι η κυκλική διαδοχική χορήγηση με ενδιάμεση διακοπή, η κυκλική διαδοχική χορήγηση χωρίς ενδιάμεση διακοπή και η συνεχής συνδυασμένη θεραπεία. Η ΘΟΥ μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος, διαδερμικά, ως αυτοκόλλητα, τοπικά, ως κρέμα οιστρογόνων, ως υποδόριο εμφύτευμα και εισπνεόμενη. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των συνεπειών της εμμηνόπαυσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν, εναλλακτικά της ΘΟΥ, η τιβολόνη και οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators - SERMs).

*Όροι ενρτηρίων: θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, οιστρογόνο, προγεσταγόνο, τιβολόνη, εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων, SERMs, εμμηνόπαυση.*

Μονάδα Ενδοκρινολογίας  
Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και  
Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:  
Δημήτριος Γ. Γουλής  
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική ΑΠΘ  
ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»  
Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία,  
54603 Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 693131  
E-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr  
Κατατέθηκε: 17/2/07  
Εγκρίθηκε: 24/5/07

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εξαιτίας της συνεχούς αύξησης του αριθμού των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η θεραπεία των συμπτωμάτων και των παθήσεων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση έχει ήδη καταστεί σημαντικό κοινωνικο-οικονομικό και ιατρικό θέμα στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες. Σήμερα, το 30% των γυναικών στις αναπτυγμένες χώρες είναι μεγαλύτερες των 50 ετών και υπολογίζεται ότι θα ζήσουν άλλα 30 έτη μετά από την εμμηνόπαυση. Γι' αυτό το λόγο, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) αποτελεί πεδίο με πολύ μεγάλη ανάπτυξη, καθώς θεωρείται ότι μπορεί να συνεισφέρει θετικά τόσο στη σωματική όσο και στην ψυχική σφαίρα της μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας.

**Πίνακας 1.** ΘΟΥ: Σκευάσματα συνδυασμού οιστρογόνου

Όνομα	Εταιρεία	Φάσεις	Τύπος
Activelle*	Novo Nordisk	1	tab
Kliogest*	Novo Nordisk	1	tab
Angeliq	Schering Ελλάς	1	tab
Climodien	Schering Ελλάς	1	tab
Estalis	Novartis	1	patch
System conti	Janssen Cilag	1	patch
Cyclacur	Shepa	2	tab
Divina	Organon	2	tab
Estopause	Faran	2	tab
Estracomb TTSNovartis	2	patch	
System sequi	Janssen Cilag	2	patch
Trisequens	Novo Nordisk	3	tab
Trisequens Forte*	Novo Nordisk	3	tab

Τα σκευάσματα με αστερίσκο (\*) απεσύρθησαν πρόσφατα.

### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΘΟΥ

Οι κύριες ενδείξεις χορήγησης οιστρογόνων μαζί με προγεσταγόνο, ή μόνο οιστρογόνων σε γυναίκες χωρίς μήτρα, είναι τα μετρίου έως σοβαρού βαθμού εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, που περιλαμβάνουν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τα συμπτώματα από το ουρογεννητικό σύστημα<sup>1</sup>. Η ΘΟΥ μπορεί να χορηγηθεί σε γυναίκες με φυσική εμμηνόπαυση, καθώς και σε γυναίκες με παθολογική εμμηνόπαυση, όπως πρόωμη εμμηνόπαυση ή υπογοναδισμό. Αν και η ΘΟΥ έχει έγκριση στις ΗΠΑ και τον Καναδά για την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, σήμερα δεν αποτελεί, πλέον, θεραπεία πρώτης εκλογής για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση<sup>2</sup>. Παρόμοια, η ΘΟΥ δε συστήνεται πλέον για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ούτε για την πρόληψη της νόσου Alzheimer<sup>1</sup>.

### ΛΡΑΣΕΙΣ ΘΟΥ

#### Λράση στα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα

Ο συνδυασμός οιστρογόνων – προγεστερόνης βελ-

τιώνει την εμμηνορρουσία, που είναι διαταραγμένη κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Ωστόσο, καθώς πολλές γυναίκες δεν επιθυμούν, πλέον, έμμηνο ρύση σε αυτή τη φάση της ζωής τους, κερδίζει έδαφος η χορήγηση ΘΟΥ με συνεχή τρόπο, ώστε κατά το δυνατόν να μειωθεί η πιθανότητα αιμορραγίας από τον κόλπο<sup>3-6</sup>. Η ΘΟΥ έχει αποδείξει την ευεργετική της επίδραση σε μια σειρά συμπτωμάτων όπως είναι οι εξάψεις, οι νυχτερινοί ιδρώτες, το αίσθημα παλμών και η συναισθηματική αστάθεια. Η έναρξη HRT αναμένεται να εξαφανίσει τα αγγειοκινητικά συμπτώματα στο 70% των περιπτώσεων και να τα βελτιώσει σε ένα επιπρόσθετο 20%, αφήνοντας συμπτωματικό μόνο το 10% των ασθενών<sup>3-6</sup>. Η ΘΟΥ έχει ευνοϊκή επίδραση στην ατροφική κολπίτιδα, καθώς αποκαθιστά το όξινο pH του κόλπου. Ανάλογες βελτιώσεις αναμένονται στα ουρολογικά συμπτώματα, που προκύπτουν από την οιστρογόνο-εξαρτώμενη δυσλειτουργία της ουρήθρας και της ουροδόχου κύστης<sup>3-6</sup>. Η εμμηνόπαυση προκαλεί ξηρότητα και ελάττωση του πάχους του δέρματος, εξαιτίας της μείωσης του κολλαγόνου. Η χρήση ΘΟΥ

και προγεσταγόνου που κυκλοφορούν στην Ελλάδα (Πηγή: ΕΟΦ)

Δισκία	Οιστρογόνο	Προγεσταγόνο	Τιμή (Ευρώ)
28	1mg οιστραδιόλη	0,5mg νορεθιστερόνη	7,60
28	2mg οιστραδιόλη	1mg νορεθιστερόνη	7,60
28	1mg οιστραδιόλη	2mg δροσπιρενόνη	22,54
28	2mg οιστραδιόλη	2mg διενογέστη	8,56
	50μg οιστραδιόλη	5mg νορεθιστερόνη	13,08
	3,2mg οιστραδιόλη	11mg νορεθιστερόνη	23,54
11	2mg οιστραδιόλη		1,56
10	2mg οιστραδιόλη	0,5mg νοργεστρέλη	
11	2mg οιστραδιόλη		4,55
10	2mg οιστραδιόλη	10mg μεδροξυπρογεστερόνη	
16	2mg οιστραδιόλη		5,90
12	2mg οιστραδιόλη	5mg μεδροξυπρογεστερόνη	
	50μg οιστραδιόλη		10,92
	50μg οιστραδιόλη	0,25μg νορεθιστερόνη	
	3,2mg οιστραδιόλη		16,0
	3,2mg οιστραδιόλη	11mg νορεθιστερόνη	
12	2mg οιστραδιόλη		
10	2mg οιστραδιόλη	1mg νορεθιστερόνη	5,75
6	1mg οιστραδιόλη		
12	4mg οιστραδιόλη		
10	4mg οιστραδιόλη	1mg νορεθιστερόνη	8,51
6	1mg οιστραδιόλη		

αναμένεται όχι μόνο να σταματήσει, αλλά και να αναστρέψει τη φυσική αυτή εξέλιξη. Επιπρόσθετα βελτιώνεται ο λόγος οιστρογόνων/ανδρογόνων, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της απόπτωσης των τριχών και της σμηγματόρροιας<sup>3-6</sup>.

#### • Δράση στα οστά

Μεγάλος αριθμός μελετών έχει τεκμηριώσει τη θετική συσχέτιση μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και ΘΟΥ. Η τελευταία έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, αυξάνει την οστική πυκνότητα ελαττώνει τον αριθμό των σπονδυλικών και εξωσπονδυλικών καταγμάτων<sup>7-9</sup>.

#### • Δράση στο ενδομήτριο

Η χορήγηση οιστρογόνου έχει ως αποτέλεσμα την υπερπλασία του ενδομητρίου, που αποτελεί αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου<sup>10</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος είναι 2,3 (6% στις γυναίκες που κάνουν χρήση οιστρογόνων και 2,6% σε αυτές

που δεν κάνουν χρήση), αλλά κατεβαίνει στα επίπεδα του γενικού πληθυσμού αν χορηγηθεί συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνων και προγεστερινοειδούς. Το τελευταίο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον για 10 ημέρες ανά μήνα για να ασκεί την προστατευτική του επίδραση.

#### • Δράση στο μαστό

Η χρήση ΘΟΥ έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά ανάπτυξης καρκινώματος του μαστού<sup>10</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος είναι 2,3% ανά έτος χρήσης. Ωστόσο, καθώς το καρκίνωμα του μαστού είναι σπάνια πάθηση, αυτό που αποκτά ιδιαίτερη σημασία είναι ο απόλυτος κίνδυνος ανάπτυξης της πάθησης. Έτσι, ο καρκίνος του μαστού θα αναπτυχθεί επιπρόσθετα του γενικού πληθυσμού:

- σε 2 στις 1.000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για 5 έτη,
- σε 6 στις 1.000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για 10 έτη,
- σε 12 στις 1.000 γυναίκες που χρησιμοποιούν

**Πίνακας 2.** ΘΟΥ: Σκευάσματα μόνο οιστρογόνου που κυκλοφορούν στην Ελλάδα (Πηγή: ΕΟΦ)

Όνομα	Εταιρεία	Τύπος	Δισκία	Οιστρογόνο	Τιμή (Ευρώ)
Estrofem	Novo Nordisk	tab	28	1mg οιστραδιόλη	4,18
Femaston	Solvay Pharma	tab	28	2mg οιστραδιόλη	8,26
Aerodiol	Servie	inh		150μg οιστραδιόλη	15,38
Estraderm TTS	Novartis	patch		25μg οιστραδιόλη	4,59
Estraderm TTS	Novartis	patch		50μg οιστραδιόλη	6,44
Estraderm TTS	Novartis	patch		100μg οιστραδιόλη	7,13
Menorest	Novartis	patch		25μg οιστραδιόλη	5,54
Menorest	Novartis	patch		50μg οιστραδιόλη	6,59
Menorest	Novartis	patch		75μg οιστραδιόλη	7,63
Menorest	Novartis	patch		100μg οιστραδιόλη	7,63
Dermestril	Faran	patch		25mg οιστραδιόλη	5,54
Dermestril	Faran	patch		50μg οιστραδιόλη	7,81
Dermestril	Faran	patch		100μg οιστραδιόλη	9,10
Estramon	Hexal Ag Germany	patch		4mg οιστραδιόλη	12,44
Estradot	Novartis	patch		37,5μg οιστραδιόλη	7,05
Estradot	Novartis	patch		50μg οιστραδιόλη	7,05
Estradot	Novartis	patch		100μg οιστραδιόλη	8,15

**ΘΟΥ για 15 έτη.**

Τονίζεται ότι τα ποσοστά αυτά αφορούν σε νοσηρότητα και όχι σε θνητότητα από την πάθηση. Οι γυναίκες που αναπτύσσουν καρκίνωμα του μαστού μετά από χρήση ΘΟΥ τείνουν να έχουν βιολογικά καλοήθεστους όγκους, σε σχέση με τα καρκινώματα που αναπτύσσονται σε γυναίκες που δε λαμβάνουν ΘΟΥ. Η προσθήκη προγεσταγόνου όχι μόνο δεν ελαττώνει, αλλά πιθανώς αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος. Τέλος, ένα επιπρόσθετο πρόβλημα είναι η αύξηση της μαστογραφικής πυκνότητας που προκαλεί η ΘΟΥ, γεγονός που καθιστά δυσκολότερη την αξιολόγηση της μαστογραφίας.

**• Δράση σε μεταβολικές παραμέτρους**

Η χορήγηση ΘΟΥ επιδρά σε μια σειρά μεταβολικών παραμέτρων<sup>11,12</sup>. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούνται αύξηση της HDL-χοληστερόλης, ελάττωση του ινωδογόνου, ελάττωση του παράγοντα πήξης VII, ελάττωση της αντιθρομβίνης, ελάττωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, βελτίωση της ανοχής της γλυκόζης και ανακατανομή του λίπους. Η μεταφορά των παρατηρήσεων αυτών σε κλινικό επίπεδο, δηλαδή η ελάττωση της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα στις χρήτριες ΘΟΥ, δεν τεκμηριώθηκε σε τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των οιστρογόνων παρέρχονται μετά από μερικές εβδομάδες και μπορούν να συνοψισθούν στα ακόλουθα: ναυτία, μετεωρισμός, αύξηση βάρους, κατακράτηση ύδατος, τάση μαστών, πονοκέφαλοι - ημικρανίες, αιμορραγία από τον κόλπο, έκκριση τραχηλικής βλέννης, μυϊκοί σπασμοί (κράμπες) κάτω άκρων, χολόσταση - χολολιθίαση. Τα προγεσταγόνα που περιέχονται στη ΘΟΥ έχουν συσχετισθεί με εύκολη κόπωση, ελαττωμένη libido, ατροφία - ξηρότητα κόλπου, τάση μαστών, ακμή, σημηματόρροια, ελάττωση της HDL-χοληστερόλης και αύξηση βάρους. Τα τέσσερα τελευταία ευρήματα παρουσιάζονται σχεδόν αποκλειστικά όταν γίνεται χρήση προγεστερινοειδών που αποτελούν παράγωγα της τεστοστερόνης<sup>13-15</sup>.

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**• Απόλυτες**

Ως αποτέλεσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών των οιστρογόνων, οι απόλυτες αντενδείξεις χορήγησής τους έχουν καθορισθεί ως εξής<sup>13-15</sup>:

- Ορμονοεξαρτώμενοι όγκοι: μαστός, ενδομήτριο, προλακτίνωμα,
- Θρομβοεμβολικό νόσημα,
- Ηπατική νόσος: χολοστατικός ίκτερος - σύνδρομα Dubin-Johnson & Rotor, πορφυρία, καλοήθεις ή κακοήθεις ηπατικοί όγκοι,

- Αδιάγνωστη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα,
- Σοβαρή υπερτριγλυκεριδαμία,
- Κύηση και γαλουχία.

- Σχετικές

Οι σχετικές αντενδείξεις χορήγησης ΘΟΥ συνοψίζονται στα εξής:

- Παχυσαρκία,
- Ινομύωμα,
- Ενδομητρίωση,
- Οίδημα καρδιακής ή νεφρικής αιτιολογίας,
- Ημικρανία.

## ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

- Έναρξη ΘΟΥ

Ο χρόνος έναρξης της ΘΟΥ δεν έχει καθορισθεί με ακρίβεια. Οι περισσότεροι ειδικοί συστήνουν τη λήψη της ΘΟΥ μετά από την πλήρη διακοπή της περιόδου. Λιγότεροι προτείνουν την έναρξη των οιστρογόνων κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο, ίσως ακόμη και πριν την έλευση κάθε σημείου εμμηνόπαυσης. Ο λόγος γι' αυτήν την ενέργεια είναι ο φόβος ότι κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο μπορεί να χαθεί μεγάλη ποσότητα οστού. Τα δεδομένα δεν είναι αρκετά, αλλά φαίνεται να υποδεικνύουν ότι όσο η γυναίκα έχει περίοδο, ακόμη και αραιή, και η FSH δεν αυξάνεται, η απώλεια οστού δεν είναι μεγάλη.

- Επιλογή σκευάσματος

Ως ΘΟΥ μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε οιστρογόνα σε συνδυασμό με προγεσταγόνα είτε οιστρογόνα μόνο, σε γυναίκες χωρίς μήτρα<sup>1</sup>. Διάφορα οιστρογονικά μόρια είναι διαθέσιμα για ΘΟΥ. Τα συνθετικά οιστρογόνα, όπως η αιθυνίλοιστραδιόλη, αποτελούν κύριο συστατικό των αντισυλληπτικών δισκίων, αλλά δεν χρησιμοποιούνται στη ΘΟΥ, εξαιτίας της μεγάλης τους δραστηριότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών. Έτσι, στη ΘΟΥ χρησιμοποιούνται φυσικά οιστρογόνα, όπως η οιστραδιόλη, συνήθως σε μορφή εστέρα, που βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητά τους ή τους προσδίδει ευνοϊκά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά. Μια άλλη ομάδα οιστρογόνων που χρησιμοποιείται στη ΘΟΥ είναι τα συζευγμένα οιστρογόνα, που δεν είναι ανθρώπινα παράγωγα αλλά προέρχονται από την απόσταξη ούρων θηλυκών αλόγων, συνήθως στη μορφήθειικών εστέρων. Τα προγεσταγόνα χρησιμοποιούνται στη μεγάλη πλειοψηφία τους ως ανταγωνιστές της δράσης των οιστρογόνων, με σκοπό να προστατέψουν το ενδομήτριο από την υπερπλασία και το καρκίνωμα. Επειδή η φυσική προγεστερόνη έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, στη ΘΟΥ χρησιμοποιούνται δύο μεγάλες ομάδες προγεσταγόνων, τα παράγωγα της

προγεστερόνης και τα παράγωγα της νορτεστοστερόνης. Τα παράγωγα της προγεστερόνης χαρακτηρίζονται από αντιοιστρογονική δράση στο ενδομήτριο και ήπια ανδρογεννητική δράση. Αντίθετα τα παράγωγα της νορτεστοστερόνης συνδέονται εκλεκτικότερα με τον υποδοχέα της προγεστερόνης και, ως αποτέλεσμα, χαρακτηρίζονται από ισχυρή αντιοιστρογονική δράση αλλά και ισχυρή ανδρογονική δράση, που έχει κλινικές επιπτώσεις τόσο στο δέρμα όσο και στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

- Οδός χορήγησης

Η ΘΟΥ μπορεί να χορηγηθεί<sup>16</sup>:

- Από του στόματος,
- Διαδερμικά, ως patches,
- Τοπικά, ως κρέμα οιστρογόνων,
- Ως υποδόριο εμφύτευμα,
- Εισπνεόμενη.

Η οδός χορήγησης έχει μεγάλη επίδραση τόσο στο μεταβολισμό όσο και στη διακύμανση των επιπέδων των οιστρογόνων στο πλάσμα. Η πιο συχνή οδός χορήγησης ΘΟΥ είναι η από του στόματος. Πλεονεκτήματα αυτής αποτελούν η δυνατότητα άμεσης ελάττωσης της δόσης ή διακοπής της χορήγησης, η άμεση αύξηση της δόσης, όποτε απαιτηθεί, και η ύπαρξη μεγάλης ποικιλίας σκευασμάτων και συνδυασμών, με σκοπό την εξατομίκευση της θεραπείας. Η οιστραδιόλη, όταν χορηγείται από του στόματος μεταβολίζεται στο ήπαρ, όπου μετατρέπεται κυρίως σε οιστρόνη. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «επίδραση πρώτης διέλευσης» (“first-pass effect”). Ως αποτέλεσμα αυτού:

- Τα από του στόματος οιστρογόνα απαιτείται να χορηγηθούν σε υψηλότερες δόσεις από ότι τα παρεντερικά.

- Τα από του στόματος οιστρογόνα απαιτείται να χορηγηθούν τουλάχιστον σε ημερήσια βάση.

- Ο λόγος οιστραδιόλης προς οιστρόνη είναι χαμηλότερος της μονάδας, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

- Η μεγάλη ενδοηπατική συγκέντρωση οιστρογόνων οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή παραγόντων πήξης και αγγειοτενσινογόνου, αυξάνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

- Η μεγάλη ενδοηπατική συγκέντρωση οιστρογόνων οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή HDL και ελαττωμένη παραγωγή LDL, ελαττώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Τα οιστρογόνα μπορούν να χορηγηθούν διαδερμικά, με τη μορφή patches, που επικολλούνται στο δέρμα και απελευθερώνουν σταδιακά μικρές ποσότητες οιστρογόνων. Αν δεν περιέχουν προγεσταγόνο και η γυναίκα έχει τη μήτρα της, το τελευταίο θα πρέπει να χορηγηθεί από του στόματος. Τα patches αλλάζονται

συνήθως κάθε 3-7 ημέρες. Τα πλεονεκτήματά τους είναι η εύκολη διακοπή τους, αν παραστεί ανάγκη, και η επίτευξη σταθερών επιπέδων στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Μειονέκτημα αποτελεί ο τοπικός δερματικός ερεθισμός.

Η διακοπτική χορήγηση οιστρογόνων με τη μορφή κρέμας ή κολπικών υπόθετων χρησιμοποιείται κυρίως για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ατροφικής κολπίτιδας. Πρόσφατα έχει κυκλοφορήσει εισπνεόμενη οιστραδιόλη, με ευνοϊκή φαρμακοκινητική συμπεριφορά. Τέλος, τα ενέσιμα οιστρογόνα καθώς και τα υποδόρια εμφυτεύματα χρησιμοποιούνται ελάχιστα στην Ελλάδα. Τα σκευάσματα που κυκλοφορούν σήμερα στη χώρα μας αναγράφονται στους πίνακες 1 και 2.

Πολλές γυναίκες εμφανίζουν συστηματικές, μη ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια μορφή οιστρογόνων, όπως κεφαλαλγίες και κακουχία. Αυτό δεν είναι απαραίτητο να συνεχίζεται και σε άλλη μορφή, παρ' όλο που οι δραστικές ουσίες παραμένουν οι ίδιες. Ο θεράπων ιατρός μπορεί έτσι να δοκιμάζει εναλλακτικές μορφές ΘΟΥ, υπό την προϋπόθεση πως οι δράσεις τους είναι ισοδύναμες.

#### • Σχήματα χορήγησης

Ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες της ασθενούς αλλά και τις ιδιαίτερες προτιμήσεις των ιατρών έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά σχήματα ΘΟΥ. Γενική αποδοχή ωστόσο υπάρχει μόνο στο εξής: η μονοθεραπεία με οιστρογόνα, είτε συνεχής είτε κυκλική, χορηγείται μόνο σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή, εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης υπερπλασίας ή καρκινώματος του ενδομητρίου. Τα συνηθέστερα σχήματα χορήγησης είναι τα εξής:

- Κυκλική διαδοχική χορήγηση με ενδιάμεση διακοπή. Το σχήμα αυτό μιμείται καλύτερα το φυσικό κύκλο και αποτελεί την πρώτη επιλογή για περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Χορηγείται οιστρογόνο τις ημέρες 1-21 και προγεσταγόνο συγχρόνως για τις τελευταίες 10-13 ημέρες. Στη συνέχεια η ασθενής δε λαμβάνει θεραπεία για 7 ημέρες.

- Κυκλική διαδοχική χορήγηση χωρίς ενδιάμεση διακοπή. Μερικοί αναφέρονται στο σχήμα αυτό αποκαλώντας το «συνεχή διαδοχική θεραπεία». Τα οιστρογόνα χορηγούνται συνεχώς, ενώ τα προγεσταγόνα δίνονται για 10-13 ημέρες, συνήθως στην αρχή κάθε ημερολογιακού μήνα. Η κυκλική προσθήκη προγεσταγόνου, τόσο σε αυτό το σχήμα όσο και στο προηγούμενο, οδηγεί μερικές φορές σε αιμορραγία από απόσυρση, είτε κατά τη διάρκεια χρήσης του προγεσταγόνου είτε αμέσως μετά. Το προγεσταγόνο όχι μόνο προστατεύει το ενδομήτριο, αλλά και σταθεροποιεί τους ανώμαλους κύκλους. Ωστόσο, πολλές γυναίκες, ιδιαίτερα αυτές που βρίσκονται αρκετά χρόνια μετά από την εμμηνόπαυση, θεωρούν την αιμορραγία από απόσυρση μειονέκτημα της θερα-

πείας, με αποτέλεσμα τη διακοπή της.

- Συνεχής συνδυασμένη θεραπεία. Το οιστρογόνο και το προγεσταγόνο χορηγούνται συνεχώς. Η θεραπεία εφαρμόζεται κυρίως σε γυναίκες με εγκατεστημένη εμμηνόπαυση, καθώς με αυτό το σχήμα αυξάνεται η πιθανότητα επίτευξης αμηνόρροιας, με αποτέλεσμα την καλύτερη συμμόρφωση της ασθενούς. Αιμορραγία εκ διαφυγής μπορεί να συμβεί κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας.

#### • Διάρκεια χορήγησης ΘΟΥ

Η βέλτιστη διάρκεια χορήγησης δεν έχει καθορισθεί. Η άποψη ότι η ΘΟΥ θα πρέπει να θεωρείται ισόβια θεραπεία έχει χάσει τους υποστηρικτές της, μετά από τη δημοσίευση μεγάλων τυχαιοποιημένων διπλών τυφλών μελετών (μελέτη HERS, μελέτη WHI, μελέτη WISDOM) που κατέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο, θρομβοεμβολικά επεισόδια και άνοια με τη χρήση συζευγμένων οιστρογόνων και μεδροξυπρογεστερόνης, ενώ η μονοθεραπεία με συζευγμένα οιστρογόνα προκάλεσε αύξηση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση<sup>17-22</sup>. Σύμφωνα με τις σύγχρονες οδηγίες, η ΘΟΥ πρέπει να χορηγείται βραχυπρόθεσμα μόνο, μέχρις ότου τεθούν υπό έλεγχο τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Ειδικότερα, συστήνεται θεραπεία στις νεότερες ηλικίες για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα ή/και τις ατροφίες του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος, σε όσο το δυνατόν μικρότερες δόσεις και για όσο το δυνατόν βραχύτερη διάρκεια. Η διακοπή της θεραπείας πρέπει να είναι βαθμιαία και όχι απότομη, με την οποία επανεμφανίζονται τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Συνιστάται το σχήμα των 6 εβδομάδων (μείωση κατά ένα χάπι την εβδομάδα) και σε γυναίκες με σοβαρότερη συμπτωματολογία το σχήμα των 12 εβδομάδων (μείωση κατά ένα χάπι ανά δύο εβδομάδες).

#### ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Στη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορούν να υπαχθούν με την ευρύτερη έννοια η τιβολόνη και οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators - SERMs).

#### • Τιβολόνη

Η τιβολόνη είναι συνθετικό στεροειδές, με ποι-κίλη δράση ανάλογα με τον ιστό-στόχο. Η διαθέσιμη στο εμπόριο μορφή του δισκίου των 2,5mg απορρο-φάται γρήγορα και ανεξάρτητα από γεύματα, δημιουργώντας αιχμή στο αίμα ύστερα από τέσσερις, περίπου, ώρες. Η τιβολόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται από τα ούρα, με χρόνο ημίσειας ζωής 45 ώρες<sup>23</sup>. Το φάρ-

μακο ως αντούσιο μόριο στερείται στεροειδικής δραστηριότητας. Οι κύριες δράσεις της τιβολόνης ασκούνται μέσω των μεταβολιτών της, της 3α-υδροξυ-τιβολόνης (3α-OH-τιβολόνη), της 3β-υδροξυ-τιβολόνης (3β-OH-τιβολόνη) και του Δ<sup>4</sup> ισομερούς της. Ύστερα από τη λήψη της από το στόμα, η τιβολόνη μετατρέπεται ταχέως στους μεταβολίτες της, οι οποίοι εμφανίζονται στην κυκλοφορία συνδεδεμένοι με θεικές ρίζες<sup>24</sup>. Οι 3α- και 3β- μεταβολίτες ασκούν οιστρογονική δράση και διεγείρουν κυρίως τον οιστρογονικό υποδοχέα α (ERα), ενώ το Δ<sup>4</sup> ισομερές διεγείρει τους υποδοχείς της προγεστερόνης και των ανδρογόνων, με συγγένεια και δραστηριότητα αντίστοιχη της προγεστερόνης και της τεστοστερόνης. Η τιβολόνη στερείται γλυκοκορτικοειδικής δραστηριότητας. Πλην της δράσης της στους στεροειδικούς υποδοχείς, η τιβολόνη αναστέλλει τοπικά τη δράση της σουλφατάσης στο μαστό και στο ενδομήτριο, με αποτέλεσμα οι ιστικές συγκεντρώσεις των ελεύθερων οιστρογόνων στους ιστούς αυτούς να είναι ελαττωμένες<sup>25</sup>.

Η τιβολόνη ελαττώνει τη βαρύτητα και τη συχνότητα των εξάψεων και των νυκτερινών επιδρώσεων σε σημαντικό βαθμό, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο<sup>26</sup>. Σε σύγκριση με την ορμονική θεραπεία, η τιβολόνη φαίνεται ότι είναι εξίσου αποδοτική στην ύφεση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων<sup>27</sup>. Επιπλέον, η τιβολόνη βελτιώνει τα συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα, όπως τις διαταραχές του ύπνου και τις εναλλαγές της διάθεσης<sup>28</sup>.

Η ομαλή σεξουαλική λειτουργία απαιτεί οιστρογονική και ανδρογονική επάρκεια στο γεννητικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα σωματικά συμπτώματα, όπως η κολπική ξηρότητα και οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις ή κολπίτιδες, προέρχονται, κυρίως, από την ένδεια οιστρογόνων και θεραπεύονται εξίσου καλά είτε με την τιβολόνη είτε με την ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα. Συμπτώματα, όμως, όπως η μειωμένη σεξουαλική διάθεση και διεγερσιμότητα, οφείλονται στην ένδεια των ανδρογόνων και η ορμονική θεραπεία δεν είναι πάντα αποτελεσματική. Η τιβολόνη ασκεί ανδρογονική δράση τόσο άμεσα, μέσω του Δ<sup>4</sup> μεταβολίτη της, όσο και έμμεσα, μειώνοντας τα επίπεδα της SHBG του πλάσματος, με αποτέλεσμα την αύξηση της ελεύθερης και, κατά συνέπεια, της βιολογικά δραστηκής τεστοστερόνης. Λόγω της διπλής οιστρογονικής και ανδρογονικής δράσης, η τιβολόνη φαίνεται να υπερέχει έναντι της ορμονικής θεραπείας, όσον αφορά στην αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση.

Η τιβολόνη ασκεί προστατευτική δράση στα οστά μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η τιβολόνη αυξάνει την οστική πυκνότητα, τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και στο ισχίο<sup>29,30</sup>. Εντούτοις, δεν υπάρχουν

στοιχεία όσον αφορά στην επίδραση της τιβολόνης στη συχνότητα των οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Η τιβολόνη μετατρέπεται τοπικά, στον ενδο-μητρικό ιστό, στο Δ<sup>4</sup> μεταβολίτη της, ο οποίος ασκεί προγεστερονική δράση, με αποτέλεσμα να μη διεγείρει το ενδομήτριο. Η θεραπεία με τιβολόνη συνδυάζεται με ιστολογικώς τεκμηριωμένο ατροφικό ενδομήτριο στο 90% των περιπτώσεων, ενώ στο υπόλοιπο 10% έχει ήπια παραγωγική δράση<sup>31</sup>. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με τιβολόνη έχει διπλάσιο αριθμό αιμόρροιας εκ διαφυγής κατά το πρώτο εξάμηνο, συγκριτικά, όμως, με την ορμονική θεραπεία, η τιβολόνη παρουσιάζει το μισό αριθμό παρόμοιων επεισοδίων<sup>32</sup>. Τα επεισόδια αιμόρροιας είναι αυτοπεριοριζόμενα και, συνήθως, δεν συνδέονται με υπερπλαστικό ενδομήτριο. Τέλος, η τιβολόνη δε φαίνεται να έχει επίδραση στο μέγεθος και στην εξέλιξη των ινομυωματωδών πυρήνων.

Κλινικά, η τιβολόνη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν επηρεάζει την μαστογραφική πυκνότητα, σε αντίθεση με την ορμονική θεραπεία, η οποία αυξάνει την πυκνότητα της μαστογραφίας σε ποσοστό 10-30% περίπου<sup>33</sup>. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της τιβολόνης στη συχνότητα του καρκίνου του μαστού. Μέχρι σήμερα υπάρχει μία μόνο προοπτική μελέτη παρατήρησης (Million Women Study), η οποία έχει συνδέσει τη λήψη τιβολόνης με αυξημένη συχνότητα καρκίνου του μαστού (σχετικός κίνδυνος 1,45 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,25-1,68)<sup>34</sup>.

Η τιβολόνη μειώνει τόσο τα τριγλυκερίδια όσο και την HDL-χοληστερόλη κατά 30% περίπου. Η ολική και η LDL-χοληστερόλη δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από τη θεραπεία<sup>35</sup>. Ακόμη, μειώνει το ινωδογόνο, την αντιθρομβίνη και τον αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Η μακροχρόνια επίδραση της τιβολόνης στη συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων αναμένεται να αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

#### • SERMs

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) είναι ουσίες που μιμούνται μερικές από τις δράσεις των οιστρογόνων και αποτελούν μέγιστο επίτευγμα της φαρμακολογίας με ενδιαφέρουσες προοπτικές στην κλινική πράξη. Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα, που είναι μόνο αγωνιστές, και τα αντι-οιστρογόνα, που είναι μόνο ανταγωνιστές, οι SERMs έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την αναμενόμενη δράση των υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται και να ασκούν εκλεκτική αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση στους διάφορους ιστούς-στόχους των οιστρογόνων.

Οι SERMs είναι ποικίλες χημικές ενώσεις, που δεν

έχουν όλες τη στεροειδή δομή των οιστρογόνων, αλλά έχουν τεταρτοταγή δομή που τους επιτρέπει να συνδέονται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων. Επομένως, ο όρος «SERM» αναφέρεται στη δράση και όχι στη δομή του μορίου. Μερικά μέλη αυτής της κατηγορίας ήταν γνωστά για πολλά χρόνια ως αντι-οιστρογόνα, όπως η κλομιφένη, που χρησιμοποιείται για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, και η ταμοξιφένη, που χορηγείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Εντούτοις, μόνον πρόσφατα αναγνωρίστηκε η πολλαπλή ειδικότητά τους σε διάφορους ιστούς. Μερικά φυτο-οιστρογόνα, όπως η γενιστεΐνη (genistein), φαίνεται να παρουσιάζουν ιδιότητες παρόμοιες με τους SERMs. Ανάλογα με τη δομή υπάρχουν πολλές κατηγορίες SERMs και συνεχώς δημοσιεύονται εργασίες με καινούργια παράγωγα. Οι πιο γνωστοί SERMs, που έχουν ήδη δοκιμασθεί στην κλινική πράξη, ή που θα έχουν ενδεχόμενη κλινική σημασία είναι τα παράγωγα του τριφαινυλαιθυλενίου (ταμοξιφένη, τορεμιφένη και οσπεμιφένη) και τα παράγωγα του βενζοθειοφαινίου (ραλοξιφένη, αρζοξιφένη και ERA-923)<sup>36,37</sup>.

Όλοι οι γνωστοί SERMs μεταβολίζονται στο ήπαρ και τα μεταβολικά τους παράγωγα εκκρίνονται στη χολή και αποβάλλονται με τα κόπρανα, ενώ ελάχιστα ποσά αποβάλλονται με τα ούρα. Η ταμοξιφένη και τορεμιφένη έχουν χρόνο ημίσειας ζωής πέντε έως έξι ημέρες, ενώ η ραλοξιφένη και οσπεμιφένη έχουν 28 ώρες, περίπου. Τέλος, η αρζοξιφένη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 30-35 ώρες<sup>38</sup>.

Λόγω της εκλεκτικής δράσης τους ως αγωνιστές, οι SERMs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη ή τη θεραπεία νόσων που προκαλούνται από την έλλειψη οιστρογόνων, όπως η οστεοπόρωση. Εξάλλου, λόγω της εκλεκτικής δράσης τους ως ανταγωνιστές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη ή τη θεραπεία νόσων, όπως ο καρκίνος του μαστού, όπου η αγωνιστική δράση δεν είναι επιθυμητή στον συγκεκριμένο ιστό. Οι διαθέσιμοι SERMs έχουν δύο περιορισμούς: την ασθενή αγωνιστική δράση στους ιστούς-στόχους και την επιδείνωση των εξάψεων (το συχνότερο λόγω χορήγησης οιστρογόνων). Ακόμη, η ταμοξιφένη φαίνεται ότι διεγείρει το ενδομήτριο. Έτσι, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration - FDA) έχει εγκρίνει τρεις SERMs για ευρεία κλινική χρήση: την ταμοξιφένη, για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, την τορεμιφένη, για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, και τη ραλοξιφένη, για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης.

Η ραλοξιφένη χορηγείται από το στόμα σε εφάπαξ δόση 60mg ημερησίως για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρω-

σης. Η χρήση της ραλοξιφένης σχετίζεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο, μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων<sup>39,40</sup>, ελάττωση του κινδύνου διηθητικού καρκίνου του μαστού<sup>41,42</sup>, μείωση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης, αλλά με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, γι' αυτό και αντενδείκνυται η χρήση της σε γυναίκες με ανάλογο ιστορικό. Επίσης, η χορήγηση ραλοξιφένης μπορεί να προκαλέσει επίταση ή εμφάνιση των αγγειοκινητικών εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, αλλά δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καταρράκτη, χολολιθίασης, ενδομήτριας υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου, ούτε προκαλεί κολπική αιμορροια ή μαστοδυνία<sup>39,43</sup>.

Όσο ο μοριακός μηχανισμός της δράσης των SERMs γίνεται κατανοητός, τόσο θα διευρύνεται και η γνώση μας για τη δράση των οιστρογόνων. Οι SERMs αποτελούν ομάδα φαρμάκων που υπόσχονται πολύ περισσότερα από όσα έχουν επιτευχθεί μέχρι σήμερα. Μια πολλά υποσχόμενη προοπτική είναι η παραγωγή ενός SERM που θα επαυξάνει τα οφέλη των οιστρογόνων και θα αναστέλλει τις παρενέργειες και, επιπλέον, θα είναι εκλεκτικός τροποποιητής των συνδεόμενων με τον υποδοχέα πρωτεϊνών. Με την τροποποίηση αυτή, θα υπάρχει η δυνατότητα, ανάλογα με τον ιστό-στόχο, να αυξάνεται (αγωνιστής σε οστά και αγγεία) ή να ελαττώνεται (ανταγωνιστής σε μαστό και μήτρα) η δράση αυτού του ιδανικού SERM. Τέλος, η έννοια των εκλεκτικών στη δράση ουσιών ανοίγει τον δρόμο για την παραγωγή τροποποιητών και για άλλους υποδοχείς, στεροειδικούς και μη στεροειδικούς.

### Summary

*Iliadou PK, Goulis DC, Goulis DG*

*Hormone replacement therapy*

*Helen Obstet Gynecol 19(2):141-150, 2007*

The management of symptoms and diseases related to menopause is a major socioeconomic and medical issue, due to the continuously increasing population of postmenopausal women. The primary indications for hormone replacement therapy (HRT), i.e. combination of estrogen and progestogen or unopposed estrogen in women without a uterus, are moderate to severe vasomotor symptoms and symptoms related to the urogenital system. In HRT, natural estrogens and two major groups of progestogens, the derivatives of progesterone and the derivatives of nortestosterone, are used. The dosing regimens are the cyclical combined, intermittent and non-intermittent, and the continuous combined. The routes of administration are per os, transdermally as patches, topically as estrogen cream, subcutaneously as pellets and intranasally as



spray. Other compounds, such as tibolone and selective estrogen receptor modulators (SERMs), are used in the therapeutic management of the symptoms and consequences of menopause.

**Key words:** *hormone replacement therapy, HRT, estrogen, progestogen, tibolone, Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs, menopause.*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11:589-600.
2. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13:340-367.
3. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330:1062-1071.
4. Burkman RT, Collins JA, Greene RA. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2 Suppl):13-23.
5. Ettinger B. Overview of estrogen replacement therapy: a historical perspective. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217:2-5.
6. Gambrell RD Jr. Update on hormone replacement therapy. *Am Fam Physician* 1992; 46(5 Suppl):87-96.
7. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al, for the Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23:529-539.
8. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-1738.
9. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-2897.
10. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. *International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. Climacteric* 2001; 4:181-193.
11. Gorsky RD, Koplan JP, Peterson HB, Thacker SB. Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83:161-166.
12. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-1037.
13. L'Hermite M. Risks of estrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12:215-246.
14. MacLennan AH. Hormone replacement therapy and the menopause. *Australian Menopause Society. Med J Aust* 1991; 155:43-44.
15. Hartmann BW, Huber JC. The mythology of hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:163-168.
16. Baker, VL. Alternatives to oral estrogen replacement: Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, other methods of delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:271-297.
17. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-1712.
18. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253.
19. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673-2684.
20. Manson JE, Hsia J, Hohnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349:523-534.
21. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580.

22. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2651-2662.
23. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:16-23.
24. Vos RM, Krebbers SF, Verhoeven CH, Delbressine LP. The in vivo human metabolism of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:106-112.
25. De Gooyer ME, Overklift Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183:55-62.
26. Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002; 109:1109-1114.
27. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan SM, Christau S, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109:886-893.
28. Meeuwse IB, Samson MM, Dursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41:35-43.
29. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1651-1657.
30. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4717-4726.
31. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas*. 2002; 42:93-104.
32. Berning B, van Kuijk JW, Fauser BC. Absent correlation between vaginal bleeding and estradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 35:81-88.
33. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40:159-164.
34. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
35. Lloyd G, McGing A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Jackson G. A randomized placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertension* 2000; 14:99-104.
36. Jordan VC. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions. *J Med Chem* 2003; 46:883-908.
37. Jordan VC. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 2. Clinical considerations and new agents. *J Med Chem* 2003; 46:1081-1111.
38. Morello KC. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:361-372.
39. Ettinger B, Black DM, Mitlack BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645.
40. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003; 10:337-344.
41. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
42. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al, for CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1751-1761.
43. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, et al, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 837-844.