

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

TEZĂ DE DOCTORAT

**TERAPIA HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE ÎN LEZIUNILE
INVOLUTIVE ALE TRACTULUI GENITO-URINAR
DIN MENOPAUZĂ**

REZUMAT

DOCTORAND

**Dr. Anca Sorana Dumitrache
Medic primar**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
Prof. Dr. Nicolaie Crișan**

2008

CUPRINSUL TEZEI

INTRODUCERE	2
A. PARTEA GENERALĂ	3
1. Etapele biologice ale femeii. Menopauza	3
2. Axul hipotalamo-hipofizo-ovarian. Secreția hormonală ovariană și hipofizară după instalarea menopauzei.	4
3. Fiziologia menopauzei	4
3.1 Estrogenii	4
3.2 Progesteronul	5
3.3 Androgenii	5
4. Clinica menopauzei	5
4.1 Modificările funcției menstruale	5
4.2 Simptomele vasomotorii	5
4.3 Tulburări neuro-psihice	6
4.4 Boala cardio-vasculară	6
4.5 Osteoporoza	6
5. Modificările trofice genito-urinare din menopauză	6
5.1 Elemente de anatomie și fiziologie	6
5.2 Simptomatologia genitală	7
5.3 Examenul fizic	7
5.4 Examenul histopatologic	7
5.5 Simptomatologia urinară	7
6. Mijloace de diagnostic al tulburărilor funcționale și trofice din menopauză	7
6.1 Anamneza	7
6.2 Semne fizice	8
6.3 Investigații paraclinice	8
7. Terapia hormonală de substituție a tulburărilor trofice genito-mamare și urinare funcționale.	8
7.1 Tratamentul hormonal al menopauzei	8
B. PARTEA SPECIALĂ	11
CERCETĂRI, STUDII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE PRIVIND TULBURĂRILE TROFICE GENITOURINARE ÎN MENOPAUZA NATURALĂ ȘI INDUSĂ	11
1. Scopul și obiectivele lucrării	11
2. Material și metodă	12
2.1 Designul studiului	12
2.2 Metode de lucru	14
2.3 Tratamentul hormonal folosit în studiu	16
3. Rezultate	18
3.1 Reevaluarea pacienților. Monitorizarea tratamentului	18
3.2 Analiza Statistică a Rezultatelor	21
3.3 Evaluarea calității vieții	24
4. Discuții	27
4.1 Compararea între diferite preparate	27
5. Concluzii	28

INTRODUCERE

Preocuparea intensă privind menopauza din ultimii ani este legată de faptul că această etapă din viața femeii, datorită consecințelor sale fizice, psihologice și sociale constituie o problemă semnificativă de sănătate publică.

Menopauza este caracterizată de o serie de simptome și stări patologice care afectează calitatea vieții femeilor. Rezolvarea acestora implică costuri mari pentru serviciile de sănătate.

Femeile trăiesc actualmente aproximativ 30-35 de ani după instalarea menopauzei, ceea ce determină o preocupare intensă pentru problemele de sănătate specifice acestei perioade. De aceea este extrem de important să înțelegem mecanismele biologice care controlează procesul de îmbătrânire, și să încercăm, printr-o terapie adecvată ca anii petrecuți în postmenopauză să nu afecteze major viața femeii.

Deși majoritatea femeilor au acces astăzi la mijloace de informare privind menopauza (reviste, cărți, simpozioane, conferințe), aceasta ne mai fiind privită ca “o trecere tăcută către bătrânețe”, și există o gamă largă de posibilități terapeutice în ceea ce privește simptomatologia care poate să apară, numeroase femei continuă să nu discute această problemă și să nu se adreseze medicului.

Serviciile medicale care abordează această perioadă trebuie să cumuleze cunoștințe din mai multe specialități: fiziologie, endocrinologie, ginecologie, farmacologie, care să traseze linii terapeutice adecvate dar să recomande și modificări ale stilului de viață. Astfel este posibilă creșterea speranței de viață dar și îmbunătățirea calitatii vieții petrecute în postmenopauză.

A. PARTEA GENERALĂ

1. Etapele biologice ale femeii. Menopauza

Pe parcursul întregii vieți, femeia suferă diferite modificări hormonale și fiziologice, modificări care sunt mai pronunțate în special la pubertate, sarcină sau menopauză.

Istoria menopauzei începe *in utero*. Conform ipotezei Barker, există o „programare biologică” care acționează din perioada intrauterină. Îmbătrânirea sistemului reproducător al femeii începe la naștere și este un proces continuu.

Menarha este o caracteristică esențială a maturizării sexuale a femeii și un semnal biologic al debutului funcției de reproducere (fertilității). Menstruația reflectă activitatea ciclică ovariană, condiționată de o activitate normală, deasemenea ciclică a axului hipotalamo-hipofizar.

După menarhă este de obicei nevoie de câțiva ani pentru a se ajunge la cicluri menstruale normale, care apar la un interval de 21 – 35 de zile.

Fertilitatea definită ca și capacitatea unei femei de a fi gravidă, atinge un vârf în a doua jumătate a celei de-a treia decade de viață, apoi scade treptat de-a lungul vieții. Deși acest declin pare să debuteze de la vârsta de 30 ani, el este mult mai evident între 35-40 ani, și crește dramatic după această vârstă. Vârsta de 41ani este considerată punctul la care fertilitatea încetează, iar menopauza apare la aproximativ 10 ani după pierderea substanțială a potențialului de concepție.

Perimenopauza, tranziția spre menopauză, începe când în fiecare ovar au mai rămas aproximativ 100 - 1000 de foliculi.

Menopauza propriu-zisă reprezintă epuizarea stocului de foliculi. Instalarea menopauzei nu este un eveniment abrupt, ci mai degrabă este punctul terminus al unui proces lung, continuu de senescență ovariană.

Este o perioadă care implică schimbări majore fizice, emoționale și sociale în viața femeii.

Conform definiției OMS (1996) și STRAW (Stages of Reproductive Ageing Workshop) menopauza reprezintă oprirea permanentă a menstruației care rezultă în urma pierderii activității foliculare ovariene și apare natural sau este indusă chirurgical, prin chimioterapie sau radioterapie.

Clinic menopauza începe la 12 luni după ultima menstruație, deci diagnosticul se pune retrospectiv. Deși definiția medicală a menopauzei se bazează pe un eveniment unic, este imposibil ca acest eveniment să fie identificat până când femeia nu are o perioadă de amenoree de 12 luni, fără să existe o altă cauză evidentă, fiziologică sau patologică (se consideră că o femeie care a avut o perioadă de 12 luni fără menstruație, are șansa de a mai prezenta menstruații de sub 5%).

Se poate spune că vârsta la care apare menopauza naturală depinde atât de stocul de foliculi stabilit în timpul vieții intrauterine, cât și de rata declinului numărului de foliculi după naștere.

Nu există o vârstă critică la care se instalează menopauza, ci există un număr critic de foliculi ovarieni care mai sunt în ovar de la care apare menopauza. Se consideră că din momentul în care în ovare au mai rămas doar 25.000 de foliculi mai trec aproximativ 13 ani până la instalarea menopauzei.

În viața femeii se descriu două evenimente principale, menarha și menopauza, care delimitează perioada reproductivă, și niște faze de tranziție: pubertatea care face tranziția între copilărie și perioada fertilă, și perimenopauza, care face tranziția între perioada fertilă și postmenopauză.

Principalele categorii sunt perioada de reproducere (fertilă), tranziția spre menopauză și postmenopauza.

Există 7 stadii care folosesc ultima menstruație ca și eveniment central, dintre care 5 preced (notate de la -5 la -1) și 2 urmează ultimei menstruații (notate 1 și 2). Stadiile de la -5 la -3 cuprind perioada reproductivă (fertilă; -5 perioada fertilă precoce, -3 perioada fertilă tardivă), stadiile -2 și -1 cuprind perioada de tranziție spre menopauză (perimenopauza) iar stadiile 1 (primii 5 ani după ultima menstruație) și 2 reprezintă postmenopauza (faza postreproductivă a vieții).

Unele femei încep să prezinte diferite simptome, vasomotorii, insomnie, mastodinie încă din stadiul -3. În schimb simptomele determinate de atrofia urogenitală și tulburările sexuale apar în stadiul 2. Nu toate femeile prezintă simptome în tranziția lor spre postmenopauză, iar la cele care prezintă, cuantificarea simptomelor este dificilă pentru că sunt subiective. Simptomele vasomotorii sunt cele mai frecvente și cele mai pronunțate, și de cele mai multe ori debutează sau se accentuează în stadiul -1 și 1.

2. Axul hipotalamo-hipofizo-ovarian. Secreția hormonală ovariană și hipofizară după instalarea menopauzei.

Sistemul de reproducere constă din sistemul endocrin de reglare și organele țintă.

Axa gonadotropă este o rețea neuroendocrină complexă care integrează un mare număr de semnale reglatoare, care își au originea primară în hipotalamus, hipofiză și ovare (axa hipotalamo-hipofizo-ovariană-H-H-O). Trei elemente hormonale majore definesc, ierarhic, acest sistem: kisspeptinele și GnRH hipotalamic, gonadotropinele hipofizare (LH și FSH), și hormonii sexuali și peptidele ovariene.

Dezvoltarea sexuală normală și fertilitatea femeii depind de interacțiunile acestor factori hipotalamici, hipofizari și ovarieni. Axa H-H-O are un rol fundamental pentru controlul dezvoltării și reglării funcțiilor reproductive. Funcționalitatea axei gonadotrope suferă modificări semnificative atât de-a lungul ciclului lunar cât și de-a lungul vieții.

Funcționarea precisă și coordonată a acestei axe asigură o competență reproducătoare normală la femeie până la menopauză, după care producția de estrogeni încetează în absența foliculilor, și secreția de gonadotropine crește în absența efectelor de feedback negative ovariene. Ținând cont de interrelațiile dinamice ale diferitelor componente ale axei H-H-O, alterarea unui nivel (ovar) contribuie deasemenea la disfuncția altui nivel (hipotalamus) și îmbătrânirea sistemului reproducător.

Îmbătrânirea afectează semnificativ diferitele axe endocrine.

Endocrino-senescenta include și insuficiența ovariană (menopauza), și involuția axei GH-IGF-1 (somatopauza). Datorită faptului că toate componentele diferitelor axe sunt legate între ele (intricate) în organism, orice disfuncție majoră a unei axe endocrine poate avea efecte, fie subtile fie evidente, asupra celorlalte axe endocrine din organism.

Menopauza rezultă în urma unor evenimente secvențiale care duc la modificarea relațiilor normale la nivelul axei hipotalamo-hipofizo-ovariene. Se pare că alterarea funcției SNC precede deficiențele metabolice, reproductive și cognitive asociate cu îmbătrânirea. La baza acestei alterări stau modificări neuroendocrine progresive caracterizate de ritmuri biologice alterate, reducerea amplitudinii, alterarea frecvenței și scăderea eliberării de hormoni, neuropeptide și neurotransmițători, ca și scăderea sensibilității receptorilor la acțiunea hormonului specific.

O parte a acestei axe se "strică" pe măsură ce ovarele se depletează de foliculi. Când nu mai există foliculi nu mai există producție ovariană de estrogeni și progesteron. Apare lipsa unui feedback negativ la nivelul hipotalamusului astfel că secreția hipofizară de FSH și LH crește mult.

Declinul progresiv al numărului de foliculi determină un model de secreție hormonală în timpul ciclului menstrual specific tranziției spre menopauză. Modificările nivelurilor gonadotropinelor, estrogenilor, hormonului anti-müllerian, inhibinelor, hormonului de creștere și IGF-1 sunt în special de reținut. Perioada de tranziție spre menopauză este caracterizată de o secreție hormonală dezordonată, ceea ce determină cicluri menstruale neregulate și până la urmă oprirea completă a menstruațiilor. Modificările semnificative ale hormonilor sexuali se produc de cele mai multe ori într-un interval cuprins între 1-2 ani înainte și 1-2 ani după ultima menstruație.

3. Fiziologia menopauzei

3.1 Estrogenii

Estrogenii sunt hormoni steroizi produși în principal de ovar și acționează prin mecanisme endocrine, paracrine și posibil autocrine pe un număr mare de țesuturi țintă. Sunt hormonii cheie pentru începutul (pubertate) și sfârșitul (menopauza) vieții fertile a femeii și astfel au o importanță considerabilă în starea de sănătate a femeii.

Estrogenii, ca și progesteronul, își exercită efectele în special printr-un mecanism genomic dar și printr-unul nongenomic.

Majoritatea acțiunilor biologice ale estrogenilor sunt mediate prin legarea de unul din receptorii estrogenici nucleari specifici. Există două subtipuri bine caracterizate ER α și ER β (sau NR3A1 și NR3A2, după nomenclatura Nuclear Receptors Nomenclature Committee) și mai multe izoforme și variante ale fiecărui subtip (produși ale unor gene distincte aflate pe cromozomi diferiți).

Expresia acestor receptori este autoreglată, expunerea la estradiol crește expresia receptorilor estrogenici.

Specificitatea tisulară și celulară a estrogenilor permite unei singure molecule să aibă atât efecte agoniste cât și antagoniste în organism. Rolul esențial al estrogenilor este în fiziologia organelor genitale ale femeii, fiind responsabili, în cea mai mare parte, de dezvoltarea și menținerea sistemului de reproducere și a caracterelor sexuale secundare.

Estradiolul este principalul estrogen uman, substanțial mai activ pe receptori decât metaboliții săi, estrona și estriolul.

La femeile în perioada fertilă raportul dintre nivelurile serice ale estradiolului și estronei este mai mare de 1.

În perimenopauză nivelurile de estradiol nu descresc progresiv, liniar ci fluctuează în mare măsură în jurul valorii normale până la epuizarea foliculilor reactivi ovarieni, când secreția de estrogeni devine neglijabilă și rămâne așa pentru tot restul vieții, dacă nu se utilizează terapie hormonală.

3.2 Progesteronul

Progesteronul (P4) este o componentă cheie în reglarea complexă a unor procese biologice distincte în mai multe țesuturi. Rolurile fiziologice majore sunt cel luteomimetic și cel antiestrogenic.

Acțiunile progesteronului sunt mediate prin receptorii de progesteron (PR), care există sub trei izoforme, PR-A, PR-B, și PR-C, și care sunt sub controlul estrogenilor, care induc și cresc expresia lor, iar progesteronul scade expresia lor în țesuturile țintă.

Odată cu instalarea menopauzei progesteronul plasmatic revine la valorile din perioada prepubertară, 0,1-0,6 ng/ml, ceea ce corespunde producției suprarenaliene.

3.3 Androgenii

Toate femeile produc anumiți hormoni androgeni care contribuie la menținerea funcției ovariene normale, metabolismul osos, al țesutului adipos și al glucozei, procesele cognitive (sistemul nervos are receptori pentru androgeni), starea de bine și comportamentul sexual.

Ovarul produce aproximativ 25-30% din testosteronul circulant, 60% din androstendionul circulant și aproape 20% din DHEA circulant.

După instalarea menopauzei producția totală și concentrația serică de androgeni scade cu aproximativ 50%, în principal datorită scăderii producției ovariene, dar și scăderii producției suprarenaliene. Totuși, ovarul în menopauză continuă să producă androgeni, în special $\Delta 4$ -Androstendion și testosteron, printr-o stimulare intensă a celulelor stromale de către gonadotropine, în special LH.

Scăderea nivelurilor de androgeni endogeni se poate asocia cu disfuncții sexuale, scăderea libidoului și a stării de bine, manifestări ce apar la aproximativ 8-50% din femeile la menopauză.

4. Clinica menopauzei

După instalarea menopauzei apar o serie de modificări biologice ale întregului corp, atât datorită opririi funcției ovariene cât și procesului general de îmbătrânire.

4.1 Modificările funcției menstruale

Pe parcursul perimenopauzei funcția ovariană este marcată de o mare variabilitate de la zi la zi și de la ciclu la ciclu, ceea ce determină o neregularitate a lungimii ciclurilor menstruale, ciclurile anovulatorii fiind din ce în ce mai frecvente.

Neregularitățile menstruale apar la peste 50% din femeile din perimenopauză, sângerările fiind neregulate, abundente și prelungite.

Inițial ciclurile menstruale se scurtează prin scurtarea fazei foliculare cu 3-4 zile, prin accelerarea foliculogenezei, iar ulterior și prin scurtarea fazei luteale datorită unui corp galben inefficient. Sângerarea uterină este determinată de ciclurile anovulatorii în care nivelurile crescute ale estrogenilor nu sunt contrabalansate de progesteronul care este secretat în cantități insuficiente, ceea ce poate duce la hiperplazie endometrială.

Corpul galben nu se mai formează și astfel secreția de progesteron scade mult și rapid. Dacă totuși corpul galben se formează acesta prezintă o durată de viață mai scurtă cu o secreție progesteronică mult scăzută.

4.2 Simptomele vasomotorii

Tulburările vasomotorii, respectiv bufeurile și transpirațiile nocturne, reprezintă principalul simptom al primilor ani după instalarea menopauzei, fiind considerate forma acută a sindromului climacteric, apariția lor coincide cu privația estrogenică.

Apar la aproximativ 10-40% din femei încă în perimenopauză, la peste 50% din femeile cu menopauză naturală, și chiar la mai multe (75-85%) din femeile cu menopauză chirurgicală. Intensitatea, durata și frecvența variază destul de mult. Episoadele de bufeuri durează câteva secunde până la câteva minute, și rar până la o oră, și se repetă zilnic la

aproximativ 15-20% din femeile postmenopauzice. Când apar noaptea sunt însoțite de transpirații abundente și determină insomnie, ceea ce duce la depresie.

4.3 Tulburări neuro-psihiice

Estrogenii joacă un important rol neurotrofic, neuroprotectiv și de creștere a numărului de sinapse la femeia adultă, influențând funcționarea memoriei. Sunt deasemenea implicați în procesele cognitive ale creierului. ER α este subtipul de receptor predominant în neuronii colinergici din regiunile anterioare ale creierului unde se crede că intensifică procesele cognitive prin modularea producției de acetilcolină.

Anumite regiuni ale creierului implicate în memorie și procesele cognitive, cum sunt hipocampusul, amigdala, cortexul și cerebelul, sunt bogate în receptori estrogenici.

Deficitul prelungit de estrogeni din menopauză determină manifestări din partea sistemului nervos central, dar și crește vulnerabilitatea femeii postmenopauzice la boli neurodegenerative. Femeile manifestă frecvent dificultăți în concentrare, pierderea memoriei, astenie, fatigabilitate, insomnie, nervozitate, anxietate, iritabilitate, depresie.

4.4 Boala cardio-vasculară

Datorită faptului că anumiți factori de risc ai bolilor cardiovasculare sunt direct influențați de estrogeni, se consideră că declinul producției de estrogeni este un factor important care face să crească riscul bolii coronariene după instalarea menopauzei (acest risc este și mai mare în caz de menopauză prematură, mai ales chirurgicală; femeile care au o menopauză prematură chirurgicală au un risc dublu comparativ cu cele care prezintă o menopauză naturală), datorită modificărilor metabolice substanțiale cu impact asupra sistemului cardiovascular.

Apariția acestor boli cardio-vasculare cronice este favorizată și de prezența altor factori de risc cum sunt sedentarismul, fumatul, hipercolestolemia, diabetul zaharat.

Terapia estrogenică în postmenopauză are efecte benefice asupra inimii și vaselor, scăzând riscul de boli cardiovasculare. Efectul cardioprotector al estrogenilor este mediat în parte prin îmbunătățirea profilului lipidic dar și prin efectul nongenomic asupra peretelui vascular respectiv efectul vasodilatator (este un efect mediat în principal de NO), protejând astfel vasele de ateroscleroză. Deasemenea estrogenii inhibă eliberarea citokinelor proinflamatoare (debutul menopauzei se asociază cu o creștere a producției de TNF- α , IL-1 și IL-6) în diferite celule, cum sunt monocitele, osteoblastele și celulele endoteliale, inflamația fiind un mediator important în progresia bolilor cardiovasculare.

4.5 Osteoporoza

Osteoporoza este o boală sistemică a osului caracterizată prin reducerea masei osoase și alterarea microarhitecturii țesutului osos, ceea ce duce la creșterea fragilității scheletului și creșterea riscului de apariție a fracturilor.

Afectează predominant femeile în postmenopauză cu un impact semnificativ asupra morbidității, calității vieții și mortalității acestora.

Relația cauzală dintre menopauză și osteoporoză se bazează pe incidența mai mare a fracturilor osteoporotice la femeile postmenopauzice, pierderea densității osoase după instalarea menopauzei, păstrarea densității osoase prin utilizarea terapiei hormonale în menopauză ceea ce face ca femeile care fac tratament estrogenic să sufere mai puține fracturi decât cele care nu fac acest tratament.

Pierderea funcției ovariene după menopauză determină o creștere substanțială a turnoverului osos și un dezechilibru între formarea și rezorbția de os. Creșterea rezorbției osoase, prin stimularea formării și funcției osteoclastelor, și nu diminuarea formării, pare să fie elementul esențial al pierderii osoase în cazul deficitului de estrogeni. Dar pierderea osoasă rapidă și continuă ce apare după instalarea menopauzei indică și o alterare a formării osului.

5. Modificările trofice genito-urinare din menopauză

5.1 Elemente de anatomie și fiziologie

Tractul urogenital inferior este singura porțiune anatomică care derivă din toate cele trei foițe embrionare (ectoderm, endoderm și mezoderm). Pielea labiilor și clitorisului derivă din ectoderm, mucoasa vestibulului vulvar este de origine endodermică. Vaginul, uretra și trigonul vezicii urinare au aceeași origine embrionară, mezodermul sinusului

urogenital primitiv, și sunt acoperite de un epiteliu scuamos necheratinizat ce conține un număr mare de receptori estrogenici cu mare afinitate (există aproximativ aceeași concentrație de receptori estrogenici, ER β , atât în vagin cât și în celulele epiteliale ale uretrei dar și în cele ale vezicii urinare) și receptori progesteronici.

5.2 Simptomatologia genitală

Incidența bolilor degenerative și organice ale sistemului urogenital crește după instalarea menopauzei, de vină fiind starea de hipoestrogenemie. Tractul urogenital suferă anumite modificări anatomice și funcționale în postmenopauză.

Simptomele determinate de atrofia urogenitală denumită în literatura de specialitate și vaginită atrofică (este vorba despre o inflamație a peretelui vaginal și nu o infecție) sau vaginită senilă, sunt foarte variate de la o femeie la alta, în ceea ce privește combinația dintre ele, intensitatea și durata. Cuprind simptome vaginale sau urinare sau ambele: prurit, uscăciunea mucoasei vaginale, senzația de arsură și usturimi, dispareunie uneori asociată cu vaginism, leucoree gălbuie urât mirositoare, sângerări vaginale, infecții urinare recurente și incontinență urinară.

5.3 Examenul fizic

Examenul local evidențiază atrofia vulvei care își pierde mult din conținutul de colagen, țesut adipos și capacitatea de a reține apă, atrofia clitorisului, atrofia accentuată a labiilor mici, introitul vaginal relativ îngustat, iar introducerea valvelor este mai dificilă și chiar dureroasă. Se constată pierderea pliurilor transversale ale mucoasei vaginale (*rugae vaginales*), aplatizarea fundurilor de sac vaginale, epitelul are o culoare roz pal, relativ avascular și apare subțire, neted, uscat și friabil. Vaginul își pierde elasticitatea și capacitatea de destindere în timpul actului sexual scade.

5.4 Examenul histopatologic

Aspectul histologic al vaginului și uretrei se modifică semnificativ după menopauză. Modificarea nivelurilor estrogenilor din circulație are efecte marcate asupra structurilor aparatului urogenital (vagin, uretră, vezica urinară), inducând atrofia mucoaselor și a musculaturii netede, creșterea sintezei și depozitării collagenului (în special tipul I și III), scăderea funcției contractile a musculaturii, scăderea numărului de vase și a fluxului sanguin la nivelul mucoaselor și musculaturii netede.

5.5 Simptomatologia urinară

Originea embriologică comună a tractului genital și a tractului urinar inferior este responsabilă de răspunsul similar la acțiunea hormonilor sexuali, inclusiv de susceptibilitatea marcată la privația estrogenică. Efectele instalării menopauzei asupra tractului urinar sunt similare cu cele care apar la nivelul tractului genital, atrofia tractului genito-urinar inferior este ceva obișnuit la femeile în postmenopauză, ea având o etiologie multifactorială și variate manifestări clinice. De aceea nu este surprinzător că pacientele cu atrofia mucoasei vaginale prezintă de cele mai multe ori aceleași modificări și la nivelul tractului urinar inferior, care include vezica urinară, uretra, meatul urinar, sfincterul urinar intern și extern, fasciile și mușchii planșeului pelvin. Cele mai caracteristice afectări urinare sunt incontinența urinară și infecțiile urinare recurente.

6. Mijloace de diagnostic al tulburărilor funcționale și trofice din menopauză

Etapele diagnosticului sindromului uro-genital în menopauză sunt:

6.1 Anamneza

Aflarea de la pacientă a simptomelor sugestive privind involuția uro-genitală.

A. Simptome genitale:

1. prurit
2. uscăciunea mucoasei vaginale
3. senzația de arsură, iritație vaginală
4. leucoree
5. sângerări vaginale

6. dispareunie
7. scăderea libidoului

B. Simptome urinare:

1. polakiurie
2. disurie
3. nocturie
4. incontinența urinară de efort
5. micțiunea imperioasă
6. incontinența urinară mixtă
7. infecții urinare recurente (două sau mai multe episoade de infecție urinară pe an)

Asocierea a cel puțin două simptome genitale și urinare în menopauză pot orienta către diagnosticul de atrofie genito-urinară.

6.2 Semne fizice

Sunt identificate cu ocazia examenului clinic al regiunii uro-genitale.

Inspekția regiunii vulvo-perineale evidențiază o serie de modificări morfofiziologice.

Se constată atrofia tegumentelor vulvei, țesutul gras subcutanat al Muntelui lui Venus diminuează, labiile se aplătizează și se netezesc, clitorisul scade în mărime.

Examinarea cu valvele produce un disconfort și durere evidentă, și uneori chiar o mică sângerare. Introitul vaginal este relativ îngustat. Se constată pierderea pliurilor mucoasei vaginale (*rugae vaginales*), aplătizarea fundurilor de sac vaginale, epiteliul are o culoare roz pal, relativ avascular și apare subțire, neted, uscat și inelastic, friabil.

Deseori la nivelul orificiului uretral se poate vizualiza eversarea mucoasei uretrale sub forma unui ectropion, iar atunci când este prezentă incontinența urinară la nivelul vulvei apar semne de iritație.

6.3 Investigații paraclinice

6.3.1 Frotiul vaginal citohormonal

6.3.2 pH-ul vaginal

6.3.3 Imagistica

a. Ecografia

b. Rezonanța magnetică nucleară

6.3.4 Examinarea urodinamică

7. Terapia hormonală de substituție a tulburărilor trofice genito-mamare și urinare funcționale.

7.1 Tratamentul hormonal al menopauzei

Deși menopauza nu este o boală, preparatele hormonale folosite în menopauză sunt medicamente, având indicații, contraindicații și efecte adverse.

Tratamentul hormonal al menopauzei reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică. Posibilitatea ameliorării simptomelor determinate de menopauză prin terapia hormonală trebuie cunoscută de toți medicii și nu numai de ginecologi.

7.1.1 Obiectivele și indicațiile terapiei hormonale în menopauză

Obiectivele și indicațiile terapiei hormonale în menopauză sunt :

- reducerea simptomelor care înrăutățesc calitatea vieții, ce rezultă în urma depleției estrogenice, incluzând bufeurile, insomnia, depresia și palpitațiile.

Indicația primară a terapiei hormonale este tratamentul simptomelor vasomotorii moderate și severe; reprezintă „gold standardul” pentru acestea.

-tratamentul consecințelor atrofiei urogenitale: uscăciunea vaginală, dispareunia, polakiuria și micțiunile imperioase

- starea de hipoeestrogenie poate afecta țesuturile țintă ale estrogenilor, incluzând creierul, scheletul, tegumentul, sistemul cardiovascular, dar eficacitatea terapiei hormonale în prevenirea bolilor acestor organe este controversată.

7.1.2 Contraindicațiile terapiei hormonale în menopauză sunt:

- cancer de sân prezent, în antecedente, sau suspectat
- afecțiuni maligne cunoscute sau suspectate că ar fi estrogen dependente
- metroragii de origine necunoscută
- hiperplazie endometrială netratată
- boală tromboembolică venoasă curentă sau în antecedente
- tromboză arterială activă sau recentă (angină, infarct de miocard)
- HTA netratată
- boală hepatică activă sau cronică
- hipersensibilitate cunoscută la una din substanțele active sau la excipienți
- porfirie

7.1.3 Principiile prescrierii terapiei hormonale actuale sunt:

- terapia este indicată individual pentru fiecare femeie în parte și numai la femeile simptomatice la care beneficiile sunt mai mari decât riscurile
- preparatele să fie eficiente
- să fie acceptate de pacientă, aceasta fiind informată asupra beneficiilor și riscurilor, în general, și cele specifice fiecărei femei în parte, în funcție de situație (existența unor boli cronice specifice)
- să se utilizeze doza minimă eficace
- doza și schema de administrare trebuie individualizată și să ia în considerare starea clinică, simptomatologia, vârsta, timpul care a trecut de la instalarea menopauzei
- un raport cost/eficiență bun
- raportul risc/beneficiu rezonabil
- ghidurile actuale, bazate pe dovezi, recomandă ferm terapia combinată la femeile care au uter
- nu trebuie utilizată exclusiv pentru profilaxia primară sau secundară a bolii cardiovasculare, osteoporozei, cancerului de colon sau pentru tulburările psihice

Toate simptomele determinate de instalarea menopauzei sunt ameliorate de oricare preparat estrogenic ce poate fi administrat în diferite moduri, și anume pe cale orală, transdermic, intradermic, injectabil, intrauterin sau local, intravaginal sub formă de cremă, tabletă sau inel intravaginal.

Numărul opțiunilor în ceea ce privește terapia hormonală în menopauză a crescut semnificativ în ultimii ani.

Convențional administrarea preparatelor hormonale este pe cale orală.

Tipuri de preparate:

- Premarin (Wyeth)-Estrogeni conjugați echini (EEC) comprimate 0.625 mg, 1.25 mg, 2.5 mg un comprimat pe zi x 28 zile.
- Premela (Wyeth)-Estrogeni conjugați echini (EEC) 0.625 mg + MPA (medroxiprogesteron acetat) 2.5 mg ; 5 mg / zi – un comprimat pe zi x 28 zile.
- Estrofem (Novo Nordisk Denmark) conține 17 β -estradiol, tablete de 1 și 2 mg.
- Trisequens (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat secvențial ce conține o doză de 2 mg 17 β -estradiol micronizat administrat 12 zile, apoi 10 tablete ce conțin 2 mg 17 β -estradiol + 1 mg norethisterone acetat/NETA, apoi 6 tablete ce conțin 1 mg 17 β -estradiol timp de 6 zile. Este indicat femeilor cu menopauză precoce imediat după instalare, asigurând conservarea menstruațiilor.
- Novofem (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat secvențial ce conține o doză scăzută 1 mg de 17 β -estradiol administrat continuu timp de 28 de zile și 1 mg norethisterone acetat/NETA, administrat ultimele 12 zile. La majoritatea femeilor care au utilizat acest preparat, ciclul menstrual regulat, ca în premenopauză, s-a instalat după 3 luni de terapie.
- Kliogest (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat continuu ce conține 2 mg estradiol și 1 mg NETA 1 tabletă pe zi 28 zile. Se administrează femeilor în postmenopauză la care asigurarea unor sângeri ciclice nu mai este dorită.
- Activelle (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat continuu ce conține 1mg 17 β -estradiol și 0.5mg NETA. A redus semnificativ frecvența și severitatea bufeurilor la aproximativ 4 săptămâni de tratament. A fost bine tolerat fără să determine câștig ponderal la utilizatoare.
- Climen (Schering Ltd) conține 2 mg estradiol valerat și 1 mg ciproteron acetat. Este preapartul oral preferat la femeile postmenopauzice cu diabet zaharat tip II.
- Climodien (Schering AG Germany) este un preparat combinat continuu ce conține 2 mg estradiol valerate și 2 mg dienogest .

Are un efect foarte bun pe combaterea insomniei și a problemelor psihice (depresie) dar problemele mamare sunt mai frecvente.

- Femoston (Solvay Pharma) este un preparat combinat secvențial ce conține 17 β -estradiol 2 mg timp de 14 zile apoi 2 mg 17 β -estradiol micronizat și 10 mg dydrogesteron timp de 14 zile. Are un efect foarte bun pe colesterolul total și pe LDL, scăzând semnificativ nivelurile serice ale acestora, determinând o schimbare pozitivă a indexului aterogenic.

Administrarea orală are atât avantaje cât și dezavantaje. Această cale este ușor de administrat și convenabilă pentru pacienți, non-invazivă și rapid reversibilă. Dezavantajul este legat de impactul estrogenilor orali asupra funcției hepatice.

Majoritatea estrogenilor administrați oral sunt metabolizați la nivelul intestinului și ficatului în estronă și alți metaboliți (raportul estronă/estradiol este mare), o fracțiune substanțială din estrogen este îndepărtată (doar aproximativ 5% din cantitatea administrată este absorbită în sânge), și de aceea pentru a ajunge la niveluri tisulare care să fie eficiente este nevoie de doze mari. Toate preparatele care sunt supuse efectului primului pasaj entero-hepatic prezintă o mare variabilitate interindividuală a nivelurilor sanguine atinse. În afară de biodisponibilitatea redusă, estrogenii duc la sinteza hepatică de trigliceride, săruri biliare, factori de coagulare și angiotensinogen, cu un potențial risc crescut de apariție a hipertrigliceridemie, litiază biliară, boală tromboembolică și HTA.

Estradiolul și progestogenii pot difuza prin piele. Administrarea parenterală (transdermică, patchuri, geluri, și implanturile intradermice cu estradiol) oferă beneficii certe comparativ cu administrarea orală, deși raportul risc/beneficiu la utilizarea de lungă durată nu s-a demonstrat. Evită metabolismul primului pasaj gastrointestinal și hepatic, ceea ce permite utilizarea de doze de estrogen care sunt substanțial mai mici decât în comprimate și evită fluctuațiile nivelurilor plasmatice ale hormonilor și apariția unor niveluri plasmatice mari de estronă (asigură concentrații mai fiziologice și variații zilnice similare cu cele din ciclurile menstruale normale).

Preparatele folosite transdermic în România au fost:

- Estraderm - 25mg; 50mg; 100mg / zi - 1 platură x 2 / săptămână.
- Estracomb - 17 β -estradiol + noretindron - 17 β -estradiol 50mg / zi x 14 zile, apoi 17 β -estradiol 50mg + noretindron 1mg / zi x 14 zile, platură - 2 aplicații / săptămână.
- Climara - 50 mg, 100 mg / zi - 17 β -estradiol, platură matrice - 1 platură / săptămână.

Administrarea intravaginală. Pentru ameliorarea simptomelor genitourinare nu este nevoie de administrarea sistemică, dacă femeia nu prezintă alte simptome menopauzice severe. O alternativă eficientă sunt preparatele estrogenice administrate local, vaginal (sub formă de cremă, pesarii, tablete și inele). Estrogenii intravaginal includ estradiol, dienestrol și estrogeni equini conjugați.

Estrogenii sunt rapid absorbiți prin mucoasa vaginală (se constată o scădere a nivelurilor FSH și LH), mai ales la începutul tratamentului atunci când epiteliul vaginal este subțire. Pentru că metabolismul local este scăzut, concentrațiile serice ale estradiolului după administrarea intravaginală este de 10-20 de ori mai mare decât după administrarea aceiași doze pe cale orală. Calea vaginală este preferată datorită dozelor mici care au doar efect local (doza locală este de 10 ori mai mică decât cea sistemică), vaginal și nu și sistemic (utilizând atât estradiol cât și estriol).

Conform conceptului actual de medicină bazată pe dovezi, preparatele estrogenice intravaginale sunt eficiente și sigure administrate pe o perioadă scurtă și în doză minimă eficientă. Estrogenii administrați local cresc fluxul sanguin de la nivelul peretelui vaginal, îmbunătățind lubrifierea, asigură tonusul muscular și elasticitatea peretelui vaginal, și restabilesc pH-ul normal. Datorită restabilirii vascularizației normale, avantajul tratamentului vaginal este că permite folosirea unor doze mici cu avantaje indiscutabile în ceea ce privește tolerabilitatea și siguranța.

De cele mai multe ori se administrează o doză inițială, de încărcare, de 2-4 g/zi timp de 2 săptămâni, sau până când se obține răspunsul terapeutic, după care, doza și frecvența poate fi redusă pentru a menține efectul. De obicei este suficientă una, două sau maxim trei doze săptămânale, cu cea mai mică doză de estrogen.

Crema vaginală ce conține estrogeni conjugați (Premarin 0,625mg/g) se recomandă în doză de 0,5-1 g de două ori pe zi.

Cel mai folosit estrogen sub formă de tablete intravaginale este 17- β -estradiolul (Vagifem) în doză de 10 sau 25mg administrat zilnic timp de două săptămâni, apoi de două ori pe săptămână.

Promestriene (Colpotrophine) este un preparat de sinteză cu efecte trofice de tip estrogenic la nivelul tractului genital inferior dar lipsit de efecte sistemice (uter, sân) datorită faptului că nu poate traversa epiteliul și nu ajunge în circulație. Este activ în administrarea intravaginală.

Estriolul sub forma de ovule vaginale (Ovestin, Organon) conținând 0,5 mg estriol/doză (cantitate de 3-5 ori mai mică decât doza necesară pentru a determina hipertrofie de endometru) a fost folosit cu o bună complianță.

B. PARTEA SPECIALĂ

CERCETĂRI, STUDII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE PRIVIND TULBURĂRILE TROFICE GENITOURINARE ÎN MENOPAUZA NATURALĂ ȘI INDUSĂ

1. Scopul și obiectivele lucrării

Lucrarea de față își propune să evidențieze și să explice în concordanță cu ultimele date din literatura de specialitate, apariția sindromului de deficiență estrogenică urogenitală, cu diferitele sale manifestări. De asemenea să evidențieze modalitățile de diagnostic (îmbunătățirea diagnosticului), evoluția (cu sau fără tratament) și posibilitățile terapeutice actuale cu implicațiile sale, ale manifestărilor clinice de atrofie genitourinară din menopauză.

Studiul își propune următoarele obiective:

Obiectivul primar:

1) Principalul obiectiv a fost să aducem date în plus privind evaluarea eficacității tratamentului hormonal al atrofiei genitourinare din postmenopauză și geripauză, ca și stabilirea raportului risc/beneficiu al preparatelor utilizate actualmente:

- Tratamentul estro-progestativ sistemic
- Tratamentul estrogenic local (vaginal)
- Tratamentul estrogenic intradermic (implant)
- Supravegherea activă, de lungă durată, a tratamentului cu preparate hormonale
- Evaluarea raportului risc/beneficiu al tratamentului cu estrogeni sau cu estrgeni + progestogen utilizat atât pentru prevenirea cât și pentru tratamentul simptomelor genitourinare din menopauză
- Stabilirea timpului optim de inițiere a terapiei, referitor la proximitatea de ultima menstruație (timing-ul inițierii)
- Analiza comparativă a diferitelor preparate, doze, căi de administrare și eficacitatea estrogenilor și progestogenului
- Evidențierea prezenței sau absenței efectelor adverse ale variatelor preparate hormonale utilizate
- Identificarea celui/celor mai eficace preparat/preparate estrogenic (tip de estrogen, cale de administrare, doză)
- Stabilirea unui protocol pentru tratamentul atrofiei genitourinare
- Complanța pacientelor
- Efecte secundare, riscuri pe termen scurt și pe termen lung
- Durata optimă a terapiei hormonale
- Modalități de întrerupere a terapiei hormonale

2) Date epidemiologice referitoare la atrofia genitourinară:

- Frecvența atrofiei genitourinare la femeile în postmenopauză
- Vârstele afectate
- Relevarea efectului anilor trecuți de la instalarea menopauzei asupra atrofiei genitourinare
- Evaluarea diferențelor determinate de menopauza indusă (chirurgicală) sau naturală
- Identificarea unor factori de risc suplimentari; fumat, obezitate, boli concomitente
- Impactul simptomelor genito-urinare asupra calității vieții (calitatea vieții legată de starea de sănătate)

3) Locul și ponderea examenului clinic și al celui paraclinic în strategia diagnosticului tulburărilor trofice urogenitale din menopauză

Obiectiv secundar:

1) Evoluția și prognosticul tulburărilor trofice genitourinare și calitatea vieții pacientelor aflate în postmenopauză:

- Evoluția naturală și sub tratament a atrofiei genitourinare
- Influența asupra calității vieții

2. Material și metodă

Acest studiu reprezintă o cercetare clinico-statistică observațională complexă, pe două grupuri paralele, efectuată în Spitalul de Obstetrică-Ginecologie “Dr. I.A. Sbârcea” Brașov și la cabinete medicale O-G particulare.

Cercetarea este un studiu explorator și interpretativ care analizează și interpretează datele obținute de la participante.

Acest studiu cuprinde o cercetare prospectivă, personală care analizează prin comparație și cu ajutorul unor metode statistice, diferitele abordări terapeutice hormonale actuale în scopul stabilirii eficienței acestora asupra simptomelor genitourinare din menopauză.

Scopul principal al studiului este de a obține informații detaliate și a analiza incidența, severitatea și durata simptomelor, etiopatogenia, factorii de risc suplimentari carenței estrogenice, și posibilitățile de profilaxie și tratament a atrofiei urogenitale din menopauză, eficacitatea, acceptabilitatea și siguranța medicației actuale (am dorit să stabilim cum să tratăm cel mai eficace și cel mai sigur, fără să apară efecte adverse).

Am dorit în același timp să clarificăm semnificația simptomelor urogenitale analizându-le în relația lor cu alte simptome (bufeuri, transpirații, insomnie), și să apreciem locul pe care această patologie îl ocupă în cadrul specialității noastre.

Am dorit să evaluăm valoarea terapiei hormonale în prevenirea incontinenței urinare, și eficacitatea preparatelor actuale în tratamentul afecțiunii, ținând cont de evidențele care arată că estrogenii contracarează aceste modificări, stimulând angiogeneza și crescând fluxul sanguin.

Pentru o evaluare completă a intervenției terapeutice a fost esențial să evidențiem impactul tratamentului asupra pacientelor în ceea ce privește îmbunătățirea stării de sănătate și a calității vieții. De aceea am dorit să cuantificăm impactul simptomelor asociate atrofiei urogenitale asupra calității vieții acestor femei și am evaluat eficacitatea clinică, siguranța, acceptabilitatea preparatelor actuale și calitatea vieții (ținând cont de aprecierea subiectivă a femeilor).

În ciuda eficacității dovedite a terapiei hormonale în menopauză, există o preocupare intensă în ceea ce privește efectele secundare și siguranța utilizării acestei terapii. Dozele mici de estrogeni pot să crească utilizarea și continuarea tratamentului, asigurând eficacitate terapeutică în timp ce minimizează efectele adverse. Dar deși dozele mici îndepărtează simptomele și restabilesc citologia, pH-ul, flora vaginală normală, nu se știe exact care este durata tratamentului necesară pentru a produce o îmbunătățire semnificativă. De aceea am dorit să stabilim durata optimă a tratamentului care să determine o îmbunătățire a simptomatologiei care să fie apreciată ca foarte bună de majoritatea pacientelor, cât și dozele, preparatele, căile de administrare și durata tratamentului de întreținere.

2.1 Designul studiului

Studiul are la bază recrutarea, urmărirea longitudinală, investigarea și analizarea într-un interval de timp de 4 ani a unui număr de 678 de paciente (am considerat că numărul de femei luate în studiu este suficient pentru a avea puterea să detectăm diferențele semnificative între cele două loturi).

Conceptual, acest studiu clinic modern, s-a bazat pe un plan, a avut un protocol de desfășurare, am recrutat pacientele, am administrat un tratament hormonal timp de patru ani, și am analizat datele obținute, comparându-le cu datele altor studii care s-au ocupat de aceeași problemă, publicate în revistele de specialitate. Studiile clinice controlate sunt cele mai riguroase și cele mai de încredere metode de cercetare de care dispunem.

Toate femeile aflate la menopauză care s-au prezentat pentru o consultație (nu neaparat pentru simptome determinate de menopauză) au fost întrebat/invitate să participe la studiul nostru, dintre acestea 678 au fost de acord. Pacientele se aflau în menopauză naturală (410 paciente, 60,03 %) sau indusă chirurgical, pentru o patologie benignă (268, respectiv 39,97 %).

menopauză chirurgicală	268
menopauză naturală	410
	678

Cele 678 de paciente incluse în studiu pe baza criteriilor de includere/excludere au fost împărțite în două loturi mari (două categorii paralele):

- Lotul A de studiu, format din 450 de femei postmenopauzice, investigate clinic, biologic și paraclinic, care au fost de acord să utilizeze terapie hormonală

- Lotul B de studiu (lotul martor), format din 228 de femei postmenopauzice care nu au vrut să utilizeze nici un preparat hormonal pentru simptomatologia de menopauză (femei care constituie grupul de control).

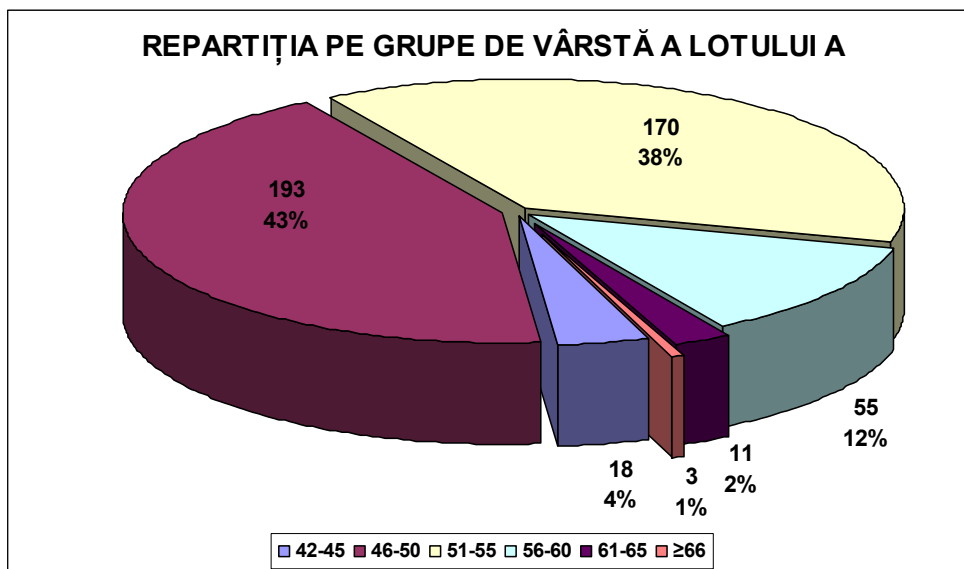
Loturile luate în studiu

lot A	450
lot B	228
total	678

Din totalul pacientelor din lotul A, 18 (4%), și 12 (5,26%) din lotul B sunt din grupa de vârstă 42- 45 ani; 193 (42,88%) respectiv 88 (38,60 %) din grupa de vârstă 46-50 ani, 170 (37,77%) respectiv 81 (35,52%) din grupa de vârstă 51-55 ani; 55 (12,22%) respectiv 30 (13,15%) din grupa de vârstă 56-60 ani; 11 (2,44%) respectiv 10 (4,38 %) din grupa de vârstă 61-65 ani; și 3 (0,66%), respectiv 7 (3,07 %) din grupa de peste 66 ani.

Împărțirea pacientelor din lotul A pe grupe de vârstă

grupe de vârstă	lotul A
42-45	18
46-50	193
51-55	170
56-60	55
61-65	11
≥66	3
	450
vârstă medie	51.43



2.2 Metode de lucru

Protocolul de studiu al pacientelor după înrolare a constat în:

2.2.1 Evaluarea de bază

La intrarea în studiu am completat pentru fiecare pacientă o fișă tip care cuprinde informații privind vârsta, antecedente obstetricale, vârsta de instalare a menopauzei, anii de postmenopauză, existența unor factori considerați că pot modifica efectul preparatelor hormonale: boli (diabet zaharat, BPOC, obezitate, HTA, Parkinson, migrenă, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemia, boală tromboembolică în antecedente, boli hepatice cronice, patologie biliară, dacă sunt utilizatoare cronice de laxative sau prezintă sindroame de malabsorbție, femeile din ultimele două categorii nu pot beneficia de tratament cu preparate orale), sau traumatisme ale organelor genitale, tratamente medicamentose (altele decât hormoni- antihistaminice care dau uscăciunea mucoaselor), dacă sunt fumătoare (câte țigări pe zi), dacă consumă alcool, statusul marital, frecvența relațiilor sexuale, medicația utilizată, dacă sunt mulțumite la locul de muncă.

FOAIE DE OBSERVAȚIE THS							
NUME :				PRENUME:			
ADRESA :							
DATA NAȘTERII:							
MEDIUL DE VIAȚĂ:							
PROFESIE:							
STIL DE VIAȚĂ:		1. DIETĂ		2. ALCOOL		DA ☐ NU ☐	
3. FUMAT		DA ☐ NU ☐		4. EX. FIZICE		DA ☐ NU ☐	
PRIMA CONSULTAȚIE:		DATA :		ÎNĂLȚIME :		GREUTATE :	
ANTECEDENTE HEREDO-COLATERALE							
ANTECEDENTE PERSONALE FIZIOLOGICE							
MENARHĂ		MENOPAUZĂ:		CM REG/NEREG		MENSTRĂ : RED/ABUND.	
NAȘTERI:		CONTRACEPTIVE ORALE		DA ☐ NU ☐			
AVORTURI:		DIU :		DA ☐ NU ☐			
ANTECEDENTE PERSONALE PATOLOGICE:							
MIGRENE :		DA ☐ NU ☐		PATOLOGIE MAMARĂ :		DA ☐ NU ☐	
TULBURĂRI METABOLICE :		DA ☐ NU ☐		TULB. NEURO-PSIHICE :		DA ☐ NU ☐	
VARICE :		DA ☐ NU ☐		BOLI CARDIO-VASCULARE:		DA ☐ NU ☐	
TROMBOEMBOLII :		DA ☐ NU ☐		OSTEOPOROZĂ :		DA ☐ NU ☐	
HTA :		DA ☐ NU ☐					
MEDICAȚII UTILIZATE ÎN PREZENT :							
SIMPTOME SPECIFICE MENOPAUZEI :							
A. MANIFESTĂRI SOMATICE				B. MANIFESTĂRI PSIHOLOGICE			
1=NU	2=REDUSE	3=MODERATE	4=SEVERE	1=NU	2=REDUSE	3=MODERATE	4=SEVERE
BUFEURI				DEPRESIE			
TRANSPIRAȚII				IRITABILITATE			
PALPITAȚII				ANXIETATE			
INSOMNII				FATIGABILITATE			
CEFALEE				TULBURĂRI MEMORIE			
ARTRALGII				RED. CAP. DE CONCENTRARE			
MIALGII							

C.SIMPTOME VAGINALE				D.SIMPTOME URINARE			
1=NU	2=REDUSE	3=MODERATE	4=SEVERE	1=NU	2=REDUSE	3=MODERATE	4=SEVERE
PRURIT VULAR SAU VAGINAL				POLAKIURIE			
USCĂCIUNEA MUCOASEI VAGINALE				DISURIE RECURENTĂ			
SENZAȚIA DE ARSURĂ, DISCONFORT,IRITAȚIE VAGINALĂ/VULVARĂ				NOCTURIE			
DISPAREUNIE				INCONTINENȚĂ URINARĂ DE EFORT			
SENZAȚIA DE VAGIN MAI ÎNGUST				MICȚIUNE IMPERIOASĂ			
LEUCOREE SÂNGERĂRI VAGINALE				INCONTINENȚĂ URINARĂ MIXTĂ INFECȚII URINARE RECURENTE			
SCĂDEREA LIBIDOULUI							
E. APRECIEREA PERSONALĂ PRIVIND CALITATEA VIEȚII							
1= PROASTĂ		2=MEDIOCRĂ		3=BUNĂ		4=FOARTE BUNĂ	
AFECTARE UȘOARĂ : SCOR:				LA PUNCTELE A, B, C, D			
AFECTARE MODERATĂ : SCOR:							
AFECTARE SEVERĂ : SCOR:							
A. AFECTARE UȘOARĂ :		SCOR:	7-10	B. AFECTARE UȘOARĂ :		SCOR:	6-8
AFECTARE MODERATĂ :		SCOR:	11-20	AFECTARE MODERATĂ :		SCOR:	9-15
AFECTARE SEVERĂ :		SCOR:	21-28	AFECTARE SEVERĂ :		SCOR:	16-24
C. AFECTARE UȘOARĂ :		SCOR:	8-12	D. AFECTARE UȘOARĂ :		SCOR:	7-10
AFECTARE MODERATĂ :		SCOR:	13-24	AFECTARE MODERATĂ :		SCOR:	11-20
AFECTARE SEVERĂ :		SCOR:	25-32	AFECTARE SEVERĂ :		SCOR:	21-28

- Examenul clinic general care a inclus, de la caz la caz, și măsurarea greutatei (obezitatea, factor favorizant pentru apariția incontinenței urinare), determinarea eventualelor semne de osteoporoză (osteodensitometrie) sau alte explorări specifice, dacă a fost nevoie.

EXAMEN CLINIC GENERAL:			
EXAMEN GINECOLOGIC :			
INSPECȚIE	1= ASPECT NORMAL		2=MODIFICĂRI ATROFICE REDUSE
	3=MODIFICĂRI ATROFICE MODERATE		4=MODIFICĂRI ATROFICE SEVERE
EXAMEN CU VALVE		ATROFIA LABILOR MARI	
AFECTARE UȘOARĂ : 5-8		ATROFIA LABILOR MICI	
AFECTARE MODERATĂ : 9-12		ATROFIA CLITORIS	
AFECTARE SEVERĂ : 13-16		INTROITUL VAGINAL	

Abordarea paraclinică:

- Examen citologic (Pap-test): Criteriile aplicate în evaluarea citologiei se bazează pe sistemul Bethesda.

Analiza citohormonală a epiteliului vaginal este considerată în continuare ca și “gold standard” pentru diagnosticul vaginitei atrofice.

Din punct de vedere citomorfologic, atrofia vaginală este definită ca și o condiție în care există un număr mare de celule (para)bazale (cu un raport nucleo-citoplasmatic mare) și intermediare, și un număr foarte mic de celule superficiale (caracterizate de un raport nucleo-citoplasmatic mic și nuclei mici, picnotici). În primii ani de menopauză celulele parabazale cresc la 65 iar cele intermediare și superficiale scad la 30 respectiv 5. La femeile în geripauză toate celulele pot fi parabazale.

- Determinarea pH-ului vaginal, folosind benzi speciale "Indicator Special" (Napochim Cluj-Napoca), ce cuprind un interval de la pH 0,5 la 9,0. Benzile au fost aplicate direct pe mucoasa vaginală, pacienta fiind rugată să nu urineze înainte, și au fost menținute 1 minut la nivelul introitului, după care culoarea lor a fost comparată cu scala colorimetrică standard.

- Investigații biologice: reacție de sarcină, determinarea profilului lipidic (colesterol total, LDL- femeile cu concentrații crescute ale LDL par, în mod special, să prezinte un risc crescut de boli cardiovasculare asociate cu terapia hormonală-, HDL, TG; trigliceridemia a jeun de 300-500 mg/dL, sau mai mare, prezintă un risc mare de hipertrigliceridemie dacă utilizează estrogeni orali), glicemie, creatinină, examen sumar de urină și eventual urocultură (pentru a exclude o infecție urinară curentă), teste hepatice, factori de coagulare, pentru a exclude afecțiuni renale, diabet zaharat, dislipidemii sau tulburări ale coagulării.

2.2.2 Reevaluarea

Reevaluarea pacientelor din ambele loturi de studiu s-a efectuat periodic din trei în trei luni (la 3, 6, 12), până la un an, apoi în continuare la 18, 24, 36 și 48 de luni. La un an de la terminarea cercetării, pacientele au fost chemate pentru a afla dacă mai prezintă simptome ale atrofiei genitourinare și pentru a evalua clinic și paraclinic starea lor de sănătate.

Am avut avantajul unei aderențe complete a participantelor la studiu la regimurile terapeutice indicate și a unei excelente participări la controalele ulterioare intrării în studiu.

Tulburările trofice genitourinare au fost apreciate prin:

- evaluarea scorului simptomelor (aprecierea subiectivă a pacientei privind simptomele determinate de atrofia vulvo-vaginală)
- examenul clinic (examenul vizual al medicului)
- determinarea pH-ului vaginal
- examenul citohormonal vaginal (indicele de maturare)

La pacientele din ambele loturi evaluarea gradului atrofiei genitale a fost făcută prin corelarea simptomelor subiective, a modificărilor obiective ale mucoasei vaginale evidențiate la examenul clinic (scorurile pentru fiecare semn), a pH-ului și a examenului citologic.

2.3 Tratamentul hormonal folosit în studiu

În studiul nostru am folosit următoarele tipuri de preparate: estro-gen+progestogen cu administrare orală (ținând cont de creșterea riscului de boală cardio-vasculară, cerebrovasculară și cancer de sân în cazul utilizării terapiei combinate), estrogen (estradiol, estriol, promestriene) cu administrare parenterală (transdermic, intravaginal).

2.3.1 Implantul cu estradiol

Implantul de estradiol biodegradabil (25 mg 17beta-estradiol pur, Riselle Organon), inserat subcutanat la nivelul fesei sau, mai rar, la nivelul peretelui abdominal inferior.

Am tratat cu estradiol implant un număr de 15 femei, care prezentau menopauză chirurgicală (după histerecomie totală cu anexectomie bilaterală). La toate pacientele am introdus implantul la 8 săptămâni de la intervenția chirurgicală (cu ocazia primului control postoperator), la nivelul fesei. După 6 luni de la primul implant am introdus o nouă doză de 25 mg 17beta-estradiol la toate pacientele.

2.3.2 Tratamentul cu preparate orale

Un număr de 103 femei au dorit să utilizeze preparatele hormonale sistemice. Am indicat terapia oral după ce le-am explicat pacientelor că efectul de prim pasaj hepatic al acestor preparate se asociază cu o creștere a sintezei proteice cu apariția unor niveluri crescute ale fragmentului 1 și 2 ale protrombinei, ale factorului VII și o creștere a sintezei proteinei C-reactive, ceea ce determină o stare de hipercoagulabilitate.

În cercetarea noastră am utilizat următoarele preparate cu administrare orală:

- Estrofem (Novo Nordisk Denmark) conține 17 β-estradiol, tablete de 1 și 2 mg.

Am administrat acest preparat la un număr de 27 de femei, în doză inițială de 2 mg timp de 3 luni, apoi zilnic 1 mg. S-a administrat la paciente histerectomizate.

- Trisequens (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat secvențial ce conține o doză de 2 mg 17 β -estradiol micronizat administrat 12 zile, apoi 10 tablete ce conțin 2 mg 17 β -estradiol + 1 mg norethisterone acetat/NETA, apoi 6 tablete ce conțin 1 mg 17 β -estradiol timp de 6 zile. Este indicat femeilor cu menopauză precoce imediat după instalare, asigurând conservarea menstruațiilor. Am tratat cu acest preparat 12 paciente.

- Novofem (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat secvențial ce conține o doză scăzută 1 mg de 17 β -estradiol administrat continuu timp de 28 de zile și 1 mg norethisterone acetat/NETA, administrat ultimele 12 zile. La majoritatea femeilor care au utilizat acest preparat, ciclul menstrual regulat, ca în premenopauză, s-a instalat după 3 luni de terapie. 10 femei au fost tratate cu Novofem.

- Kliogest (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat continuu ce conține 2 mg estradiol și 1 mg NETA 1 tabletă pe zi 28 zile. Se administrează femeilor în postmenopauză la care asigurarea unor sângeri ciclice nu mai este dorită. Am tratat cu Kliogest un număr de 18 paciente.

- Activelle (Novo Nordisk Denmark) este un preparat combinat continuu ce conține 1 mg 17 β -estradiol și 0.5 mg NETA. A redus semnificativ frecvența și severitatea bufeurilor la aproximativ 4 săptămâni de tratament. A fost bine tolerat fără să determine câștig ponderal la utilizatoare. S-a administrat la 20 paciente.

- Climen (Schering Ltd) conține 2 mg estradiol valerat și 1 mg ciproteron acetat. Este preparatul oral preferat la femeile postmenopauzice cu diabet zaharat tip II. 4 paciente au urmat tratament cu Climen.

- Climodien (Schering AG Germany) este un preparat combinat continuu ce conține 2 mg estradiol valerate și 2 mg dienogest. S-a folosit la 6 paciente.

A avut un efect foarte bun pe combaterea insomniei și a problemelor psihice (depresie) dar problemele mamare au fost mai frecvente.

- Femoston (Solvay Pharma) este un preparat combinat secvențial ce conține 17 β -estradiol 2 mg timp de 14 zile apoi 2 mg 17 β -estradiol micronizat și 10 mg dydrogesteron timp de 14 zile. Au fost tratate 6 femei.

Are un efect foarte bun pe colesterolul total și pe LDL, scăzând semnificativ nivelurile serice ale acestora, determinând o schimbare pozitivă a indexului aterogenic.

2.3.3. Tratamentul cu plasturi

Un număr de 85 femei au ales să folosească patchuri cu estrogen, preparatul Climara. Climara (Schering AG) plasturi transdermici de 12,5-cm², conține 17 β -estradiol 3,9 mg într-o matrice adezivă și se aplică pe pielea (care trebuie să fie intactă, curată și uscată) feselor (absorbția este mai semnificativă decât la aplicarea la nivelul peretelui abdominal inferior) o dată pe săptămână. Asigură o eliberare controlată, în circulația sistemică, a unei cantități de 0,1 mg estradiol pe zi, doză care asigură o concentrație serică eficientă (un nivel de aproximativ 70 pg/mL).

Pacientele care au folosit plasturii transdermici nu au prezentat iritații la locul de aplicare, iar administrarea transdermică are avantajul că evită sinteza proteică hepatică care apare prin efectul de prim pasaj hepatic al estrogenilor administrați oral, nu apare efectul hipercoagulant caracteristic preparatelor orale, și de asemenea evită fluctuațiile mari ale concentrațiilor estrogenului din sânge.

2.3.4 Tratamentul cu preparate intravaginale

Preparatele locale au avut un efect excelent și sigur în îndepărtarea simptomelor subiective și ale semnelor clinice ale deficitului estrogenic, au indus o creștere a indicelui de maturare, și au redus pH-ul vaginal sub 5,5, fără să apară efecte secundare majore sau proliferare endometrială.

Prin epiteliul vaginal atrofic estrogenii și metabolizii săi sunt absorbiți ușor și constant, dar cu o diminuare semnificativă a absorbției, pe măsură ce epitelizarea și maturarea mucoasei vaginale crește.

Un număr de 42 paciente au fost tratate cu ovule vaginale (Ovestin, Organon) conținând 0,5 mg estriol/ doză (cantitate de 3-5 ori mai mică decât doza necesară pentru a determina hipertrofie de endometru), 27 de paciente cu Ovestin cremă vaginală conținând aceeași cantitate de estriol, (estriolul, care este un hormon bio-identic, datorită faptului că are o afinitate mai mică decât estradiolul pentru receptorii estrogenici, și legându-se preferențial de receptorii β , poate inhiba unele din efectele nedorite ale estradiolului; este demonstrat că nu are efecte pe endometru, este vaginotrofic și nu uterotrofic, și nici acțiune sistemică), și 93 paciente cu tablete vaginale mucoadezive conținând 0.025 mg (25 micrograme) 17 β -estradiol sintetic micronizat, chimic și biologic similar cu cel uman, cu eliberare lentă (Vagifem®, Novo Nordisk).

Un număr de 85 paciente au fost tratate cu ovule de Colpotrophine (promestriene). Pentru optimizarea efectelor directe (eficacității) la locul pe care îl dorim (îndepărtarea simptomelor determinate de atrofia vaginală și uretrală) și minimalizarea riscului hiperplaziei endometriale, tabletele trebuie plasate în treimea externă a vaginului, acestea eliberând o doză constantă de estradiol.

3. Rezultate

3.1 Reevaluarea pacientelor. Monitorizarea tratamentului

Indiferent de opțiunea terapeutică, urmărirea pacientei pe tot timpul tratamentului este esențială pentru asigurarea celui mai bun efect. Monitorizarea efectelor adverse, evaluarea satisfacției pacientei și a rezultatelor obiective locale cât și a calității vieții, au fost aspecte extrem de importante ale urmăririi și controlului periodic.

Controlul precoce este deosebit de important mai ales la femeile care la începutul tratamentului hormonal aveau simptome minime, pentru că, dacă vor prezenta efecte secundare terapiei, acestea vor renunța foarte ușor. Dacă apar efecte secundare nedorite ale terapiei hormonale, cel mai des acestea apar în primele trei luni de la inițierea tratamentului. De aceea, o examinare la 6 săptămâni de la începerea terapiei este importantă pentru a le descoperi, pentru a vedea atitudinea pacientei și a îndepărta aceste efecte secundare, crescând astfel complianța pacientelor.

Stabilirea regimului optim pentru fiecare femeie în parte necesită uneori timp și răbdare.

Controalele ulterioare intrării în studiu, (reevaluare) au fost efectuate periodic din trei în trei luni (la 3, 6, 12), până la un an, apoi în continuare la 18, 24, 36 și 48 de luni.

Pacientele au fost întrebat despre prezența, evoluția simptomelor și eventualele efecte adverse la fiecare vizită.

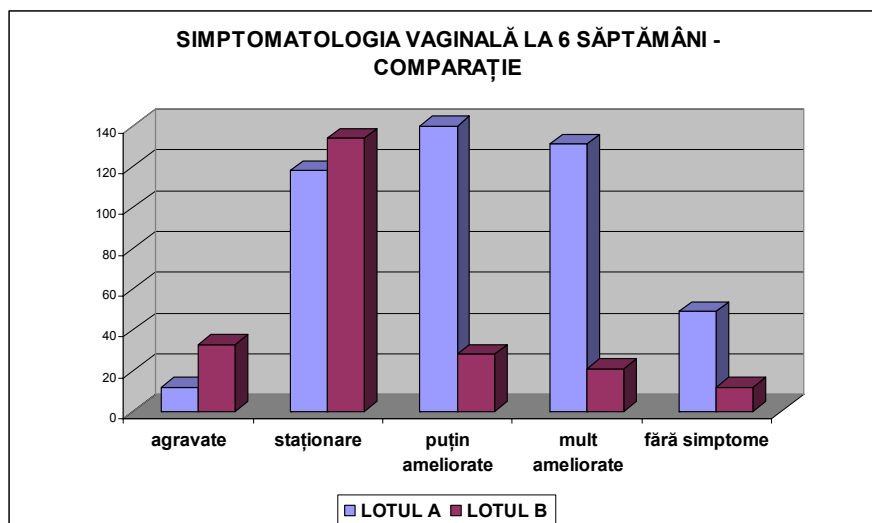
Evaluarea eficacității tratamentului (monitorizarea tratamentului) a fost făcută prin aprecierea unor markeri surogat, care includ: aspectul clinic, semne obiective urmărite de medic (aspectul mucoasei vaginale), aprecierea subiectivă a fiecărei paciente prin completarea chestionarului (am evaluat efectul terapiei hormonale asupra simptomatologiei determinate de artrofia genitourinară, comparând proporția femeilor care au raportat simptome din cele două loturi luate în studiu, în momentul evaluării în relație cu simptomatologia pe care a prezentat-o la intrarea în studiu), examenul citologic (maturarea mucoasei vaginale; răspunsul trofic la nivelul epiteliului vaginal este un parametru sensibil în ceea ce privește eficacitatea terapiei estrogenice), pH-ul vaginal și evaluarea efectului asupra stării generale, a calității vieții după o anumită perioadă de tratament. La pacientele care aveau uter și care foloseau preparate estrogenice, am efectuat ecografie Doppler vaginală pentru a aprecia endometrul.

A. Controlul la 6 săptămâni

Primul control după începerea terapiei hormonale l-am efectuat la sfârșitul primelor șase săptămâni de tratament, și am constatat din examenul clinic genital, inclusiv ecografie cu sondă vaginală, citologia vaginală, determinarea pH-ului și completarea chestionarului, de către fiecare pacientă, modificări privind evoluția simptomelor genitourinare pe care le prezenta la intrarea în studiu, sau eventual apariția altor simptome; s-au evaluat modificările privind calitatea vieții pacientelor luate în studiu.

Evoluția simptomelor vaginale la 6 săptămâni

Simptome	scor clinic	lotul A	Lotul B
Aggravate	0	12	33
Staționare	1	118	134
puțin ameliorate	2	140	28
mult ameliorate	3	131	21
fără simptome	4	49	12
		450	228



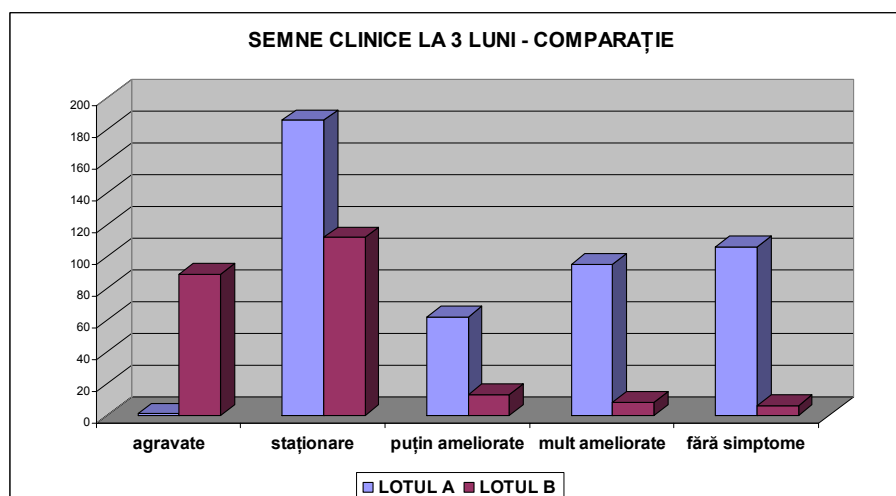
B. Controlul după 12 săptămâni de tratament

La controlul de la 12 săptămâni după inițierea terapiei, simptomatologia vaginală s-a îmbunătățit extrem de mult la 105 de cazuri (23,33%), practic acestea au devenit asimptomatice (foarte satisfăcute de tratament), iar la examenul clinic modificările atroifice ale epiteliului au dispărut (toate utilizând preparate intravaginale).

Examinarea clinică vaginală s-a ameliorat net cu reluarea aspectului din perioada fertilă, chiar și atunci când simptomele descrise de paciente persistau.

Evoluția semnelor clinice de atrofie genitală la 12 săptămâni

Simptome	scor clinic	lotul A	lotul B
Aggravate	0	1	89
Staționare	1	186	112
puțin ameliorate	2	62	13
mult ameliorate	3	95	8
fără simptome	4	106	6
		450	228



C. Evaluarea la 6 luni de tratament

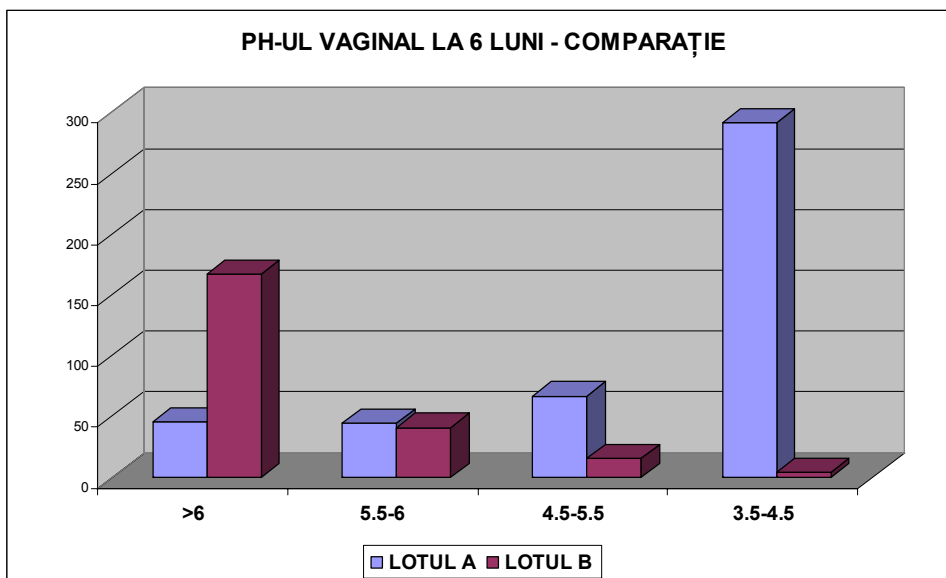
La evaluarea de la 6 luni de la inițierea tratamentului, simptomatologia atribuită atrofiei genitale a dispărut la 193 paciente (44,8%), a diminuat foarte mult la 145 paciente (32,2%), a diminuat la 59 paciente (13,3%) și la 5 (1,1%) nu s-a schimbat (pacientele considerând că au urmat tratamentul degeaba).

În concordanță cu ameliorarea simptomelor urogenitale, după 6 luni de tratament s-a constatat la examenul clinic dispariția semnelor de atrofie la mai mult de jumătate din pacientele din lotul A, în timp ce pacientele fără tratament hormonal au prezentat semne staționare sau chiar agravarea aspectului atrofie vaginal.

După 6 luni de tratament pH-ul vaginal a fost < 5 la 401 paciente (89,1%) tratate hormonal, în timp ce în lotul fără tratament majoritatea pacientelor 208 (91,2 %) au menținut un pH > 5 .

Evoluția pH-ului vaginal la 6 luni

Simptome	scor clinic	lotul A	lotul B
>6	0	46	167
5.5-6	1	45	41
4.5-5.5	2	67	16
3.5-4.5	3	292	4
		450	228



D. Controlul la 1 an

La un an de la inițierea terapiei hormonale am constatat diferențe, semnificative statistic, față de manifestările pe care pacientele le prezentau înainte de terapie, cu ameliorarea tuturor simptomelor determinate de atrofia genitourinară, cu o toleranță bună și fără apariția unor efecte secundare.

Cele mai bune rezultate ale tratamentului hormonal la femeile postmenopauzice le-am constatat la un an de la începerea tratamentului.

Din cele 450 de femei care au urmat tratamentul, 329, respectiv 73,11% au raportat dispariția simptomelor vaginale, 97, respectiv 21,55% au prezentat o ameliorare moderată iar la 24 de paciente (5,33%) simptomele s-au ameliorat puțin.

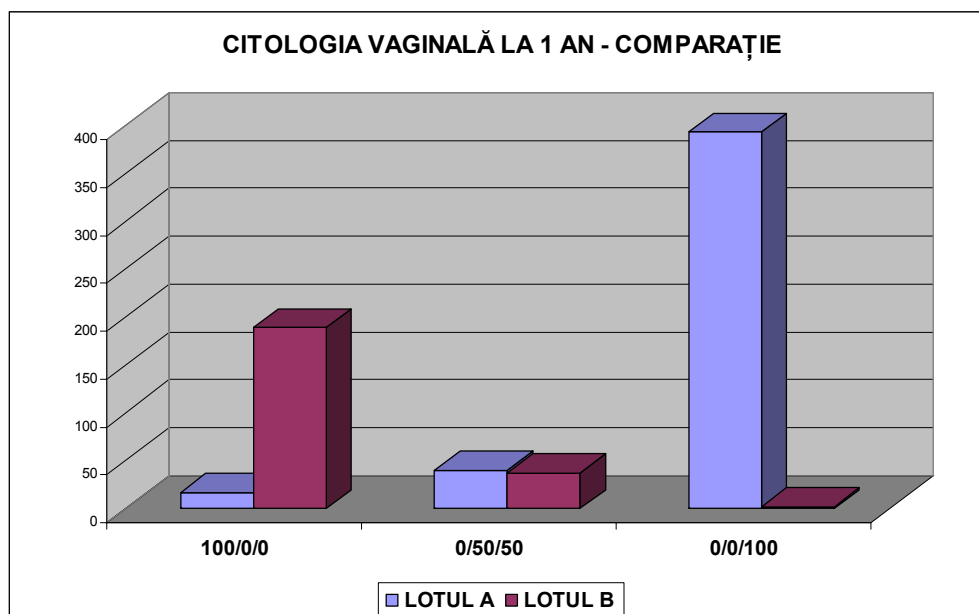
În aceeași direcție cu ameliorarea până la dispariție a simptomelor vaginale, la un an de la instituirea tratamentului hormonal s-au ameliorat și simptomele urinare. La toate pacientele care au raportat dispariția simptomelor

sau ameliorarea corespunzătoare așteptărilor, evaluarea „sănătății” vaginului (gradul integrității epitelului vaginal și grosimea, culoarea mucoasei, lubrifierea, pH-ul și citologia) a evidențiat un efect extrem de bun al terapiei hormonale.

Pentru diagnosticul vaginitei atrofice, examenul citohormonal este considerat în continuare ca și „gold standard”. Examenul citologic a arătat creșterea celulelor superficiale și intermediare, aspectul fiind similar cu cel de la femeile din perioada fertilă.

Evoluția examenului citologic la 1 an

Simptome	scor clinic	lotul A	lotul B
100/0/0	0	17	189
0/50/50	1	40	37
0/0/100	2	393	2
	3	450	228



3.2 Analiza Statistică a Rezultatelor

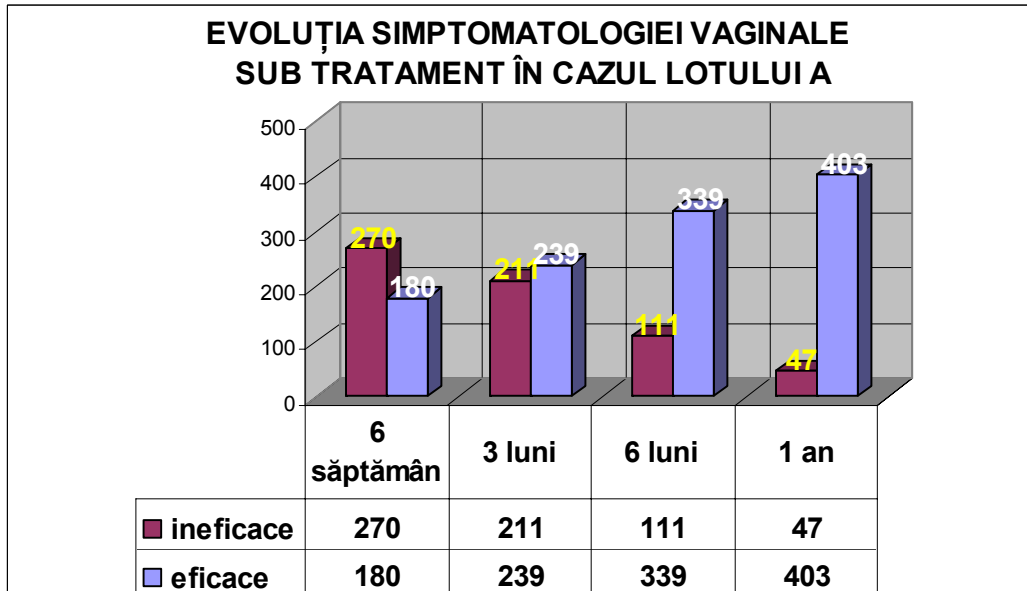
Pentru analiza statistică a rezultatelor obținute s-a folosit programul Epi Info (TM) 3.4.1 difuzat la data 18.06.2007 de către Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atât rezultatele statistice cât și celelalte studii comparative au fost evidențiate grafic folosind utilitarul Microsoft Excel 2002 produs de Microsoft Corporation.

Loturile au fost evaluate din punct de vedere al omogenității statistice în privința vârstei, a caracteristicilor demografice, a antecedentelor obstetricale și a intervalului scurs de la declararea menopauzei până la includerea în studiu. Testele efectuate au stabilit că loturile sunt omogene și comparabile statistic.

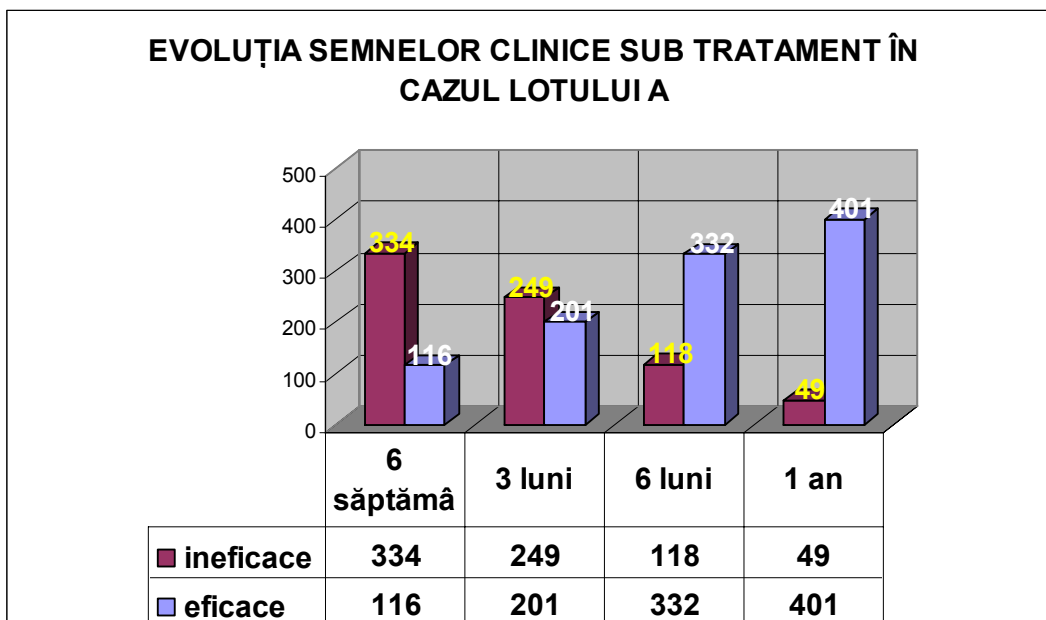
Analiza statistică a rezultatelor a constat în efectuarea testului Chi-pătrat pentru tendință statistică pentru fiecare dintre modalitățile de evaluare a pacientelor incluse în studiu. Pentru o raportare eficientă în cadrul tabelor de contingentă, rezultatele descrise anterior la monitorizarea tratamentului au fost cuantificate astfel:

- evoluția simptomatologiei descrisă ca agravată, staționară și puțin ameliorată a fost considerată ca ineficacitate a terapiei,
- evoluția simptomatologiei descrisă ca mult ameliorată și fără simptome a fost considerată ca eficacitate a terapiei.

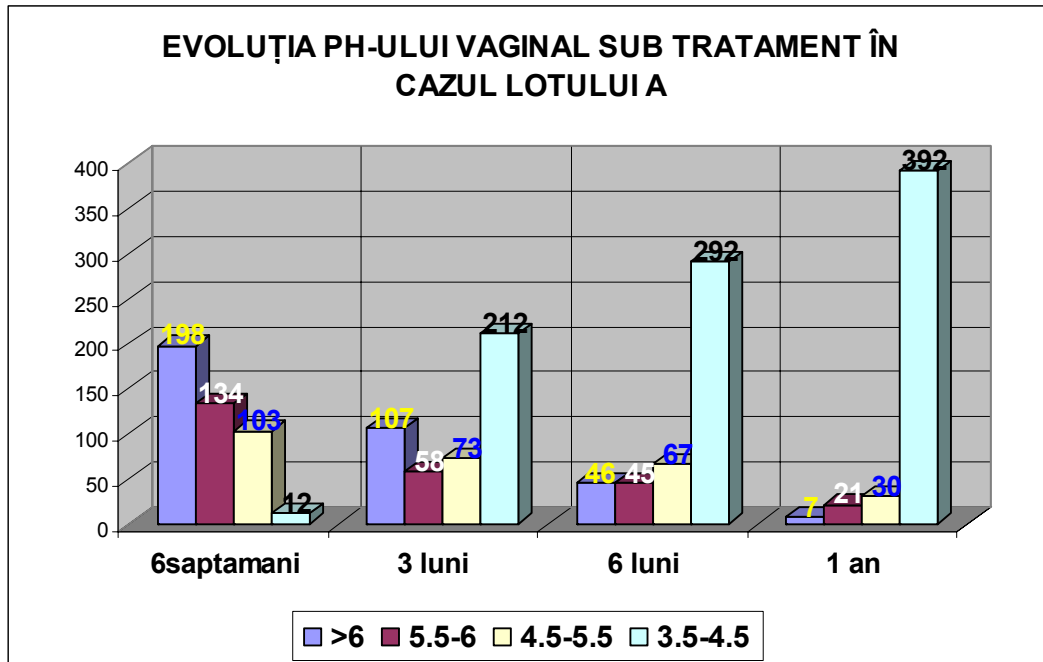
•Tendința statistică pentru simptomatologia vaginală în cazul lotului A (tratat) a evidențiat o ameliorare netă pe parcursul studiului, ce a atins semnificația statistică certă (Valoarea $P < 0.0001$) .



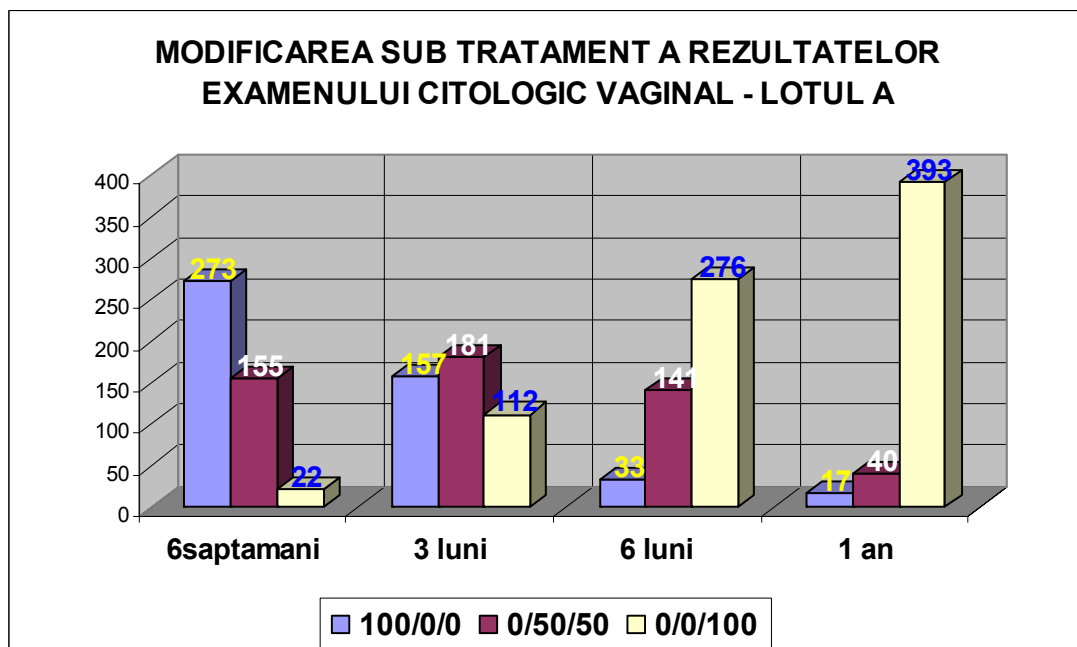
•Tendința statistică pentru semnele clinice obiectivate prin examinarea clinică regulată a evidențiat în cazul lotului A (tratat) o ameliorare netă pe parcursul studiului, ce a atins semnificația statistică certă (Valoarea $P < 0.0001$) .



• Tendința statistică pentru evoluția Ph-ului vaginal în cazul lotului A (tratată) a arătat o evoluție evidentă către un Ph acid pe parcursul studiului, evoluție ce a atins semnificația statistică certă (Valoarea $P < 0.0001$).



• Tendința statistică pentru evoluția examenului citohormonal vaginal în cazul lotului A (tratată) a arătat o evoluție evidentă către un aspect normal pe parcursul studiului, evoluție ce a atins semnificația statistică certă.



3.3 Evaluarea calității vieții

Un obiectiv la fel de important al studiului a fost evaluarea impactului pe care îl determină manifestările legate de tulburările trofice ale tractului genitourinar, ca și impactul efectelor secundare ale terapiei hormonale, asupra calității vieții femeilor postmenopauzice.

Există, în continuare, controverse privind impactul menopauzei asupra stării de sănătate a femeilor, a calității vieții, deși este din ce în ce mai recunoscută ca un important parametru de evaluare a impactului instalării menopauzei.

Am investigat cât de mult sunt asociate diversele simptome fizice și psihice cu vârsta, statusul menopauzei și tratamentul hormonal în menopauză.

Termenul de “calitate a vieții” se referă la percepțiile subiective atât ale pacientei cât și a medicului. Este considerată ca o componentă importantă a stării de sănătate care trebuie luată în considerare când facem o evaluare a tratamentelor medicale.

Calitatea vieții legată de sănătate este parțial și o reflectare a capacității individuale de a se adapta acestei noi condiții. Totuși este dificil să apreciem cât de mult influențează simptomatologia atrofiei genitourinare aspectul psihosocial, fizic și sexual al vieții femeilor, și cât afectează activitatea de zi de zi a pacientelor.

În ultimii ani multe studii au încercat să cuantifice aceste schimbări ale calității vieții femeilor în postmenopauză, folosind diferite chestionare ce grupează simptomele după diferite criterii, pacientele putând să bifeze după a scală în 4 trepte tip Likert, amplitudinea acestor simptome în funcție de percepția personală.

Cele mai cunoscute tipuri de chestionare/scale sunt:

- Greene Climacteric Scale
- Women's Health Questionnaire (WHQ)
- Qualifemme
- Menopause specific QOL Questionnaire (MENQOL)
- Menopausal Symptoms List (MSL)
- Menopause Rotring Scale (MRS)
- Menopausal Quality of Life Scale (MQOL)
- Utian Quality of Life Scale (UQOL)

Având ca model aceste studii, am realizat un chestionar propriu pentru pacientele luate în studiu, urmărind cele 5 grupe de evaluare a calității vieții, cu răspunsuri în 4 trepte (0-3) pe scala Likert. Am stabilit un scor de “calitate a vieții”, și am urmărit modificarea acestui scor la următoarele controale după instituirea terapiei hormonale, respectiv la 6 săptămâni, 3 luni, 6 luni, 1 an, comparativ cu lotul martor, de femei fără tratament hormonal.

CHESTIONAR DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII

SIMPTOME	MANIFESTĂRI	PUNCTAJ			
		0	1	2	3
		FĂRĂ SIMPTOME	SIMPTOME REDUSE	SIMPTOME MODERATE	SIMPTOM E SEVERE
SIMPTOME VASOMOTORII	BUFEURI				
	TRANSPIRAȚII NOCTURNE				
SIMPTOME SOMATICE	CEFALEE				
	MIALGII, ARTRALGII				
	CREȘTERE ÎN GREUTATE				

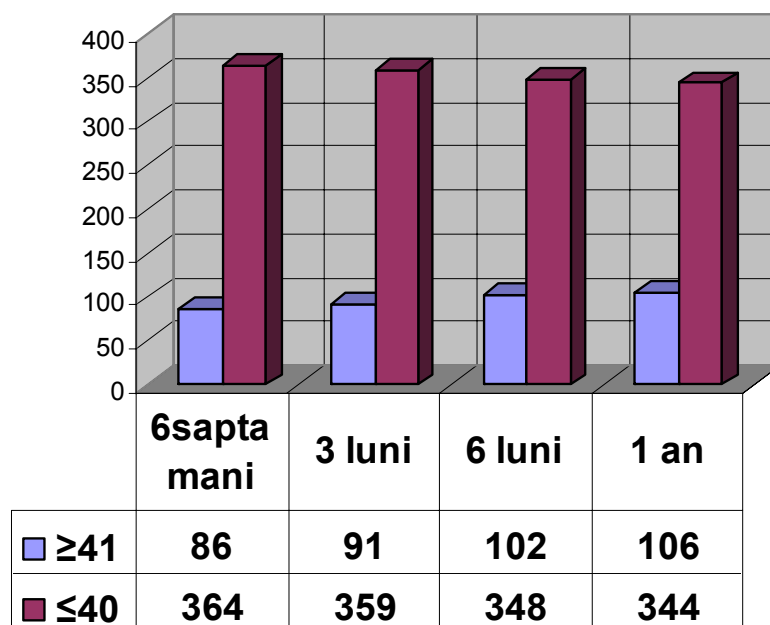
SIMPTOME PSIHO-SOCIALE	INSOMNII				
	NERVOZITATE, IRITABILITATE				
	DEPRESIE				
	ANXIETATE				
	DIFICULTĂȚI ÎN CONCENTRARE				
SIMPTOME URO-GENITALE	USCĂCIUNE VAGINALĂ				
	DISPAREUNIE				
	SENZAȚIE DE ARSURĂ-IRITAȚIE				
	DISURIE, POLARIURIE				
	NOCTURIE				
	INCONTINENȚĂ URINARĂ				
SIMPTOME ÎN SFERA SEXUALĂ	LIBIDOU SCĂZUT				
	TEAMĂ, REPULSIE FAȚĂ DE ACTUL SEXUAL				

SCOR 0-15 AFECTARE REDUSĂ A CALITĂȚII VIEȚII
 16-40 AFECTARE MODERATĂ A CALITĂȚII VIEȚII
 41-54 AFECTARE SEVERĂ A CALITĂȚII VIEȚII

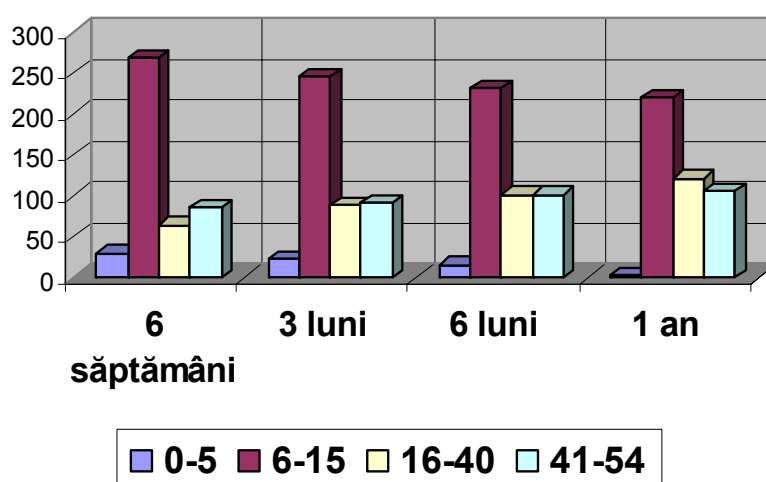
În urma analizei rezultatelor obținute prin prelucrarea datelor din chestionar, am constatat o anumită ameliorare a parametrilor calității vieții luați în discuție în chestionarele completate de pacienți. Totuși, efectul pozitiv al terapiei hormonale asupra calității vieții, nu a putut fi considerat semnificativ statistic nici relevant clinic.

- Tendința statistică pentru evoluția scorului de calitate a vieții în cazul lotului A a indicat o tendință ușoară de ameliorare pe parcursul studiului. Această tendință nu a atins pragul de semnificație statistică ($P > 0.05$). Analiza detaliată a evoluției scorului de calitate a vieții evidențiază scăderea evidentă a numărului pacienților cu scoruri foarte mici (0 – 5) și mici (6 – 15) cumulată cu creșterea persistentă a numărului celor care înregistrează scoruri bune (16 – 40); în schimb creșterea ponderii pacienților cu scoruri foarte bune nu este semnificativă statistic; fapt demonstrat de testul de semnificație Chi-pătrat.

TENDINȚA STATISTICĂ A SCORULUI DE CALITATE A VIEȚII - LOTUL A



EVOLUȚIA SCORULUI DE CALITATE A VIEȚII PENTRU LOTUL A



4. Discuții

Leziunile involutive ale tractului genitourinar sunt o cauză semnificativă de morbiditate la femeile aflate în menopauză. Deoarece terapia hormonală, în special preparatele cu administrare intravaginală, poate reduce sau îndepărta simptomatologia determinată de atrofia genitourinară, dar poate și să determine apariția unor efecte secundare, este de o importanță fundamentală pentru practica medicală de a studia această terapie și a stabili cea mai bună abordare pentru pacientele din teritoriul nostru.

Ținând cont de observațiile personale anterioare începerii acestei cercetări, care păreau să evidențieze o prevalență crescută a atrofiei vulvovaginale, și în consecință a manifestărilor clinice determinate de aceasta, la femeile postmenopauzice, cu caracteristicile socio-demografice și culturale specifice zonei Brașov, am dorit să stabilesc recomandări pentru evaluarea și tratamentul adecvat al atrofiei genitourinare.

În acest scop, pornind de la rezultatele unor studii publicate până în momentul începerii studiului nostru, care de multe ori au fost contradictorii, am efectuat o cercetare la care au participat un număr de 678 femei cu vârsta cuprinsă între 42 și 70 ani, aflate în postmenopauză, care anterior recrutării nu au folosit terapie hormonală de menopauză, care prezentau cel puțin un simptom determinat de atrofia genitourinară și care nu prezentau contraindicații pentru acest tip de tratament.

În acest studiu am urmărit:

- Să aducem un suport clinic (în concordanță cu conceptul actual de medicină bazată pe dovezi), să constatăm dacă există suficiente evidențe clinice care să susțină necesitatea, eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța terapiei hormonale în menopauză la femeile simptomatice.

- Am dorit să stabilim, în funcție de raportul risc/beneficiu, dacă terapia hormonală în menopauză continuă să fie o opțiune pentru aceste femei. În ultimii ani medicii care se ocupă de aceste probleme sunt mult mai atenți la potențialele efecte negative ale estrogenilor, cum ar fi tromboembolismul sau riscul de cancer endometrial.

- Deasemenea am urmărit să definim beneficiile și riscurile diferitelor strategii terapeutice care ar putea diminua sau îndepărta manifestările genitourinare ale privației estrogenice la pacientele din zona noastră.

- Să evaluăm îmbunătățirea/ameliorarea/dispariția simptomelor clinice prin diferite tratamente

- Am comparat eficacitatea, riscurile și beneficiile preparatelor topice și cele cu administrare orală pentru tratamentul atrofiei vulvovaginale

- Să determinăm dacă aderența pacientelor la terapia hormonală este legată de modul de administrare, de cunoștințele lor privind eficacitatea produsului și de preferințele pacientelor

4.1 Comparația între diferite preparate

Am analizat efectul terapeutic al diferitelor forme de administrare a estrogenului (parenteral, respectiv transdermic și implant, oral și intravaginal).

Estrogenii reprezintă medicația de elecție la pacientele din postmenopauză cu simptome genitourinare.

Am urmărit să stabilim care este regimul optim de administrare, respectiv implantul, plasurele, preparate orale sau preparatele cu administrare intravaginală, în tratamentul simptomelor genitourinare din postmenopauză.

Estrogenii administrați oral pot fi insuficienți pentru o ameliorare adecvată a simptomelor genitourinare, unele paciente necesită administrarea unor estrogeni locali pentru rezolvarea atrofiei vaginale.

Împărțirea pacienților după calea de administrare a tratamentului hormonal

TRATAMENT	NUMĂR PACIENTE
LOCAL	247
IMPLANT	15
ORAL	104
TRANSDERMIC	84
	450

Am constatat că preparatele locale au avut un efect excelent și sigur în îndepărtarea/ameliorarea severității simptomelor subiective și ale semnelor clinice ale deficitului estrogenic, au indus o creștere semnificativă a indicelui de maturare (indicele de maturare a crescut de la unul atrofic în momentul înrolării în studiu, la unul proliferativ la un an de la inițierea terapiei), și au redus pH-ul vaginal sub 5,5, fără să apară efecte secundare majore sau proliferare endometrială, în intervalul dintre începutul cercetării și sfârșitul acesteia. Preparatele cu administrare intravaginală sunt de obicei mai potente în ameliorarea/îndepărtarea simptomelor atrofiei vaginale (raportate de paciente), decât preparatele cu administrare orală sau transdermică.

5. Concluzii

Prin analiza rezultatelor obținute de-a lungul celor patru ani de cercetare, am putut face o evaluare, prin comparație între femeile care au utilizat terapie hormonală în menopauză și cele care nu au avut tratament, efectele acestei terapii, în special în ceea ce privește acțiunea acesteia asupra leziunilor involutive de la nivelul aparatului genitourinar, și raportul între beneficiile și riscurile acestei terapii.

În urma analizei acestor rezultate, am ajuns la anumite concluzii, care considerăm că ar fi utile pentru practica curentă.

1. Leziunile involutive ale aparatului genitourinar sunt frecvente la femeile postmenopauzice, ușor de recunoscut, se asociază cu disfuncții importante și pot fi prevenite/tratate.

2. În ultimii ani, opiniile medicilor privind beneficiile și riscurile terapiei hormonale în menopauză au variat foarte mult.

3. Terapia hormonală în menopauză este încă insuficient utilizată pentru că un număr foarte mare de femei nu sunt convinse de nevoia, beneficiile, eficacitatea și siguranța acestui tratament.

Cel mai ușor acceptă terapia hormonală femeile cu menopauză indusă chirurgical, la care simptomatologia se instalează brusc.

4. Apariția efectelor secundare ale terapiei hormonale în menopauză, inclusiv cancerul mamar, accidentele vasculare cerebrale și boala tromboembolică, este rară (sub 1 la mia de femei, și chiar mai rară atunci când tratamentul este început la femei sub 60 ani sau în primii 10 ani de la instalarea menopauzei), astfel că, în prezent se consideră că riscurile promovate de studiul WHI sunt supraevaluate.

5. Tendința actuală este de a utiliza preparate locale, în special creme vaginale. Tratamentul standard pentru simptomele genitourinare moderate sau severe este estrogenul, administrat intravaginal. De cele mai multe ori nu este nevoie de administrarea concomitentă a unui progestativ, deoarece estrogenii administrați local nu par să crească riscul de hipertrofie sau adenocarcinom de endometru.

6. Considerăm că preparatele estrogenice administrate local sunt tratamentul farmacologic de primă linie în atrofia vulvo-vaginală, pentru că au determinat cel mai semnificativ efect pozitiv, au fost foarte bine tolerate și am constatat că la niciuna din pacientele noastre nu a determinat hipertrofie de endometru.

7. Momentul optim (cel mai bun posibil), tipul preparatului, doza, calea de administrare și durata terapiei care să satisfacă nevoile fiecărei femei, necesită ajustări periodice, toate trebuie individualizate în funcție de indicație și de timpul scurs de la menopauză, pentru a asigura un tratament corespunzător și sigur.

8. O doză standard, perfectă și sigură pentru toate femeile, cel mai probabil că nu există. Cea mai bună doză este doza cea mai mică capabilă să trateze simptomele fiecărei paciente în parte. Inițial se începe cu cea mai mică doză eficientă, care trebuie reevaluată anual și ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientei și de necesitățile acesteia.

9. Femeile hysterectomizate pot avea nevoie de doze mai mari, și pentru că de cele mai multe ori intervenția chirurgicală este efectuată în perioada de perimenopauză, pot avea nevoie, ca și femeile cu menopauză precoce, de o durată mai lungă de utilizare a terapiei hormonale. În general aceste paciente percep o înrăutățire mai accentuată a calității vieții decât femeile cu menopauză naturală. La aceste femei cea mai convenabilă dar și eficientă cale de administrare este implantul.

10. Terapia estrogenică vaginală trebuie continuată atât timp cât pacienta prezintă simptomele atrofiei genitourinare, a căror severitate afectează serios calitatea vieții femeii. Preferabil, tratamentul hormonal nu ar trebui utilizat mai mult de 4-5 ani, dacă la întrerupere nu reapar simptome genitourinare severe.

11. Simptomele sistemice ale menopauzei, respectiv bufeurile, transpirațiile nocturne și labilitatea emoțională, au răspuns bine la tratamentul estrogenic local, dar eficacitatea a fost mai mică decât a preparatelor orale.

12. Terapia estrogenică în menopauză, ca și parte a tratamentului simptomelor urinare determinate de menopauză, este controversată (tulburările determinate de atrofia tractului urinar sunt determinate de menopauză sau de procesul de îmbătrânire?). Probabil că în cazul în care arterele de la nivelul colului vezicii urinare prezintă leziuni severe endoteliale și ale tunicii musculare, acestea nu mai pot răspunde la acțiunea estrogenilor administrați așa cum răspund arterele normale, lucru care probabil este important în managementul femeilor cu manifestări urinare.

13. Nu există diferențe între eficacitatea terapiei hormonale locale în funcție de tipul de menopauză (naturală sau chirurgicală), vârsta de instalare a menopauzei, de masa corporeală sau stilul de viață.

14. Terapia hormonală în menopauză are o lungă istorie de utilizare, este sigură și eficientă.

Ultimele rezultate ale cercetărilor în domeniul terapiei hormonale în menopauză, nu susțin temerile și concluziile ultraconservatoare ale studiului WHI. Totuși, există potențiale efecte secundare și riscuri pe care le implică utilizarea terapiei hormonale, care pot fi reduse adaptând tratamentul la fiecare pacientă individual prin:

- utilizarea unor doze mici
- eliminarea administrării sistemice a progestativului

- utilizarea căilor de administrare non-orale
- inițierea terapiei la femeile simptomatice cât mai aproape de momentul intrării în menopauză

15. Tratatamentul hormonal în menopauză trebuie să facă parte dintr-o strategie generală care include recomandări privind stilul de viață, dieta, exerciții fizice, fumatul, consumul de alcool. Prin combinarea măsurilor fiziologice, farmacologice și a modificărilor stilului de viață într-un plan terapeutic, a fost posibil să îmbunătățim funcția aparatului genitourinar și starea de sănătate.

16. Rezultatele studiului nostru nu pot fi generalizate și nu pot fi aplicate identic și la alte populații. Ele sunt însă în strânsă concordanță cu cele furnizate de multe alte studii care converg către susținerea eficacității terapiei estrogenice în ameliorarea sau chiar dispariția simptomelor atrofiei urogenitale.