

# خطرات و فواید تجویز توام استروژن و پروژسترون در زنان سالم پس از یائسگی

ترجمه و جمع آوری:  
دکتر صدیقه عبداللهی فرد

## خلاصه بررسی

W.H.I (women's health initiating) یا سازمان مبتکر بهداشتی برای تامین سلامت بانوان کوشش خود را متوجه یافتن روش هائی کرده است که می تواند به طور بنیانی در زنان یائسه موارد ابتلاء به بیماری های قلبی، سرطان پستان و کولون و شکستگی استخوان ها را کاهش دهد. بین سال های ۱۹۹۲ و ۱۹۹۸ W.H.I تعداد ۱۶۱۸۰۹ نفر زن یائسه را که در سنین بین ۵۰ تا ۷۹ بودند، تحت چند نوع بررسی بالینی قرارداد که عبارت بودند از: تعیین رژیم غذایی کم چربی، افزودن قرص های کلسیم و ویتامین C به برنامه غذایی خانم ها و دو برنامه تجویز هورمون. این بررسی هادر ۴۰ مرکز تحقیقی امریکا صورت گرفت. در این گفتار نتایج عمده بررسی در مورد تجویز توام استروژن و پروژسترون در زنان یائسه که هیستریکتومی نشده بودند، گزارش می شود. این بررسی به علت این که خطرات تجویز این هورمون ها برای خانم ها بیشتر از منافع شان بود قبل از اتمام دوره مطالعه، پس از ۵-۲ سال متوقف شد.

آدرس مکاتبه:

تبریز: خیابان ارتش جنوبی - بیمارستان الزهرا (س) بخش زنان و مامائی

قلبی عروقی مبتلابودند.

در حین ادامه تحقیق ما، یک گروه از محققین معروف به گروه:

### HERS The heart and Estrogen/Progestin Replacement study

نتایج عمده خود را اعلام داشت.

در بیمارانی که سابقه بیماری شریان کرونر داشتند، تجویز توام استروژن و پروژسترون در سال اول مطالعه، خطر ابتلاء به بیماری قلبی را افزایش می داد.

این نتیجه با توجه به نتایج مفید بودن هورمون درمانی در پیشگیری و کاهش خطر بیماری عروق کرونر تعجب آور بود. محققین دیگری این بررسی را پی گرفتند و دریافتند که در بیماران با سابقه CHD درمان با داروهای فوق موجب افزایش خطرات قلبی عروقی میگردد ولی در زنان سالم این افزایش دیده نشده بود.

### روش انتخاب خانمها برای پژوهش:

زنان قابل انتخاب میبایستی در سنین بین ۵۰ تا ۷۹ سالگی بوده و سابقه حداقل ۳ سال اقامت در همان محل را داشته باشند، در دوران پس از یائسگی قرار داشته، هیستریکتومی نشده و هرگز هورمون درمانی نشده باشند.

### روش مطالعه:

انتخاب بطور اتفاقی و دوسویه کور بود. به هر بیمار تحت مطالعه روزانه ۰/۶۲۵ میلیگرم استروژن کونژوگه و ۲/۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون (Prempro Wyeth-Ayerst) بطور مداوم تجویز می شد.

بیماران کنترل فقط قرص دارونما یا Placebo مصرف می کردند. در اوائل مطالعه بیماران را به ۳ گروه تقسیم کرده بودیم:

به یک گروه فقط استروژن تجویز می شد، به گروه دوم استروژن و پروژسترون و به گروه سوم دارونما داده می شد. اما پس از اینکه یک تحقیق تحت عنوان

PEPI:  
Postmenopausal estrogen/progestin  
Intervention

یک مطالعه موازی که تجویز استروژن تنها به زنان هیستریکتومی شده، می باشد هنوز ادامه دارد و بر طبق برنامه در ماه مارس ۲۰۰۵ خاتمه خواهد یافت که در آن تاریخ مدت ادامه برنامه ۸/۵ سال خواهد بود.

بررسی WHI در سال ۱۹۹۲-۱۹۹۱ طرح ریزی شده بود.

اولین هدف ما از تجویز توام استروژن و پروژسترون ارزیابی آنها در بروز بیماریهای عروق کرونر، C.H.D. بود. فایده این هورمونها برای استوار شده بود که سطح لیپیدها پس از تجویز هورمون ها بهبود می یابد.

مطالعات متعدد در میمون ها هم مفید بودن تجویز هورمون را نشان داده بود و تعداد زیادی از بررسی های بالینی نشان می داد که خطر بیماری های عروق کرونر با تجویز استروژن ۴۰ تا ۵۰٪ کاهش می یابد. مطالعات معدودی نیز اثر مساعده تجویز توام استروژن و پروژسترون را ثابت می کرد.

شکستگی ران هم در مرحله دوم مورد نظر بود. زیرا مطالعات بالینی و مشاهدات پزشکان تجویز هورمون ها را موجب تراکم مواد معدنی استخوان ها به شمار می آورد. در عوض مشاهدات افزایش موارد ابتلاء به سرطان مهاجم پستان را اولین خطر تجویز این هورمون ها تشخیص داده بود.

در مراحل بعدی بررسی اثرات تجویز هورمون ها در بیماریهای قلبی عروقی، بجز بیماریهای عروق کرونر، سرطان های آندومتر، کولون و سایر سرطان ها و نیز سایر شکستگی ها هدف بررسی ما بود.

می خواستیم پاسخ این پرسش را پیدا کنیم که بروز عوارض عروق کرونر، سرطان مهاجم پستان، سکنه مغزی، آمبولی ریوی، سرطان آندومتر، سرطان کولون و رکتوم، شکستگی ران و یامرگ در اثر بیماریهای دیگر، چند مدت پس از تجویز این هورمون ها روی می دهد.

در این بررسی به جای شمارش تعداد مرگ و میر خانم های مورد مطالعه، اهمیت به بررسی ۷ بیماری نامبرده داده شد.

از بیماران مورد بررسی ۷/۷٪ قبلاً به بیماریهای

مدت بیش از یک هفته منجر می شود، بطور موقت از تجویز دارو معاف می شدند.

### ارزیابی پژوهش و توقف زودرس آن:

بررسی در سال ۱۹۹۷ شروع شده و قرار بود در سال ۲۰۰۵ خاتمه یابد. در سال ۱۹۹۹ کمیته ارزشیابی دریافت که نشانه های اولیه افزایش حوادث قلبی عروقی ظاهر شده است. اما این افزایش به حدی نبود که از مرز حدود تعیین شده فراتر رفته باشد.

در بهار سال ۲۰۰۰ و نیز در بهار سال ۲۰۰۱ کمیته ارزشیابی به شرکت کنندگان اطلاع داد که افزایش مختصر در تعداد مبتلایان به انفارکتوس میوکارده، سکتة مغزی، ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی روی داده است.

اما چون موازنه فواید حاصل از مطالعه هنوز با مضار آن بهم نخورده بود، تصمیم به ادامه پژوهش گرفته شد.

در ماه مه سال ۲۰۰۲ بررسی ها نشانه داد که بروز عوارض نامساعد در بیماریهای قلبی عروقی سیر صعودی داشته ولی این عوارض از مرز تعیین شده تجاوز نکرده است.

امادر همین تاریخ افزایش سرطان پستان از مرز مورد قبول تجاوز کرده و اندکس گلوبال از مرز تعیین شده تجاوز آشکاری رانشان داد.

پس از ۲ ماه بازم همین نتیجه تأیید شد. از این رو کمیته ارزیابی با توجه به خطرات قلبی و افزایش سرطان پستان در زنان مورد مطالعه دستور توقف مطالعه را صادر کرد و فقط در خانمهای هیستریکتومی شده به تجویز استروژن تنها ادامه داده شد.

### ادامه و قطع درمان:

گشودن رمز پژوهش، آمار مرگ و میر شرکت کنندگان در پژوهش برای ۱۶۰۲۵ نفر (۹۶/۵٪) بطور رسمی در دسترس است.

۴۴۹ نفر یعنی ۲/۷٪ در حین مدت مطالعه فوت شده اند

۵۸۳ نفر از شرکت کنندگان یعنی ۳/۵٪ آنها از

پیگیری مطالعه خارج شدند و یابرای ۱۸ ماه متوالی

نشان داد که تجویز مداوم استروژن تنها، به زنان دارای رحم عملی نیست، این عده را که ۳۳۱ نفر بودند به گروه توأم استروژن و پروژسترون منتقل کردیم و به این طریق تعداد گروه هورمونی به ۸۵۰۶ و گروه دارونما به ۸۱۰۲ نفر رسید.

هنگامی که برای درمان عوارض حاصله و یا حفظ سلامت بیمار ضروری بود که نوع دارویی کشف شود، به یک متخصص زنان و مامائی که در مطالعه شرکت نداشت و اقعیت درمان بیمار اطلاع داده می شد و درمان بیماری از وی خواسته می شد.

### روش ادامه پژوهش:

هر ۶ ماه یک بار وضعیت خانم های مورد مطالعه و اینکه به درمان ادامه می دهند یا نه، مورد تحقیق قرار میگرفت و هر سال یکبار بیماران معاینه می شدند و ماموگرافی به عمل می آمد و هر سه سال یکبار الکتروکار دیوگرام تهیه می گردید.

### ادامه یا عدم ادامه درمان:

در زنانی که تجویز هورمون موجب درد پستان ها و یا خونریزی مهبلی می شد، تغییراتی در میزان دوز دارو به عمل می آمد. خونریزی در حین تجویز هورمون با توجه به شدت خونریزی و نتیجه بیوپسی آندومتر معالجه می شد.

در زنانی که در طول مدت مطالعه هیستریکتومی می شدند، به تجویز استروژن تنها اقدام می شد.

زنانی که در طی مدت پژوهش مبتلا به سرطان پستان، هیپرپلازی یا سرطان آندومتر، ترومبوز وریدهای عمقی (D.V.T)، آمبولی ریوی و ملانوم بدخیم می شدند یا تری گلیسیرید خون آنها به بیش از ۱۰۰۰ میلیگرم در لیتر می رسید برای همیشه از مطالعه حذف می شدند.

زنان شرکت کننده در این مطالعه که مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارده، سکتة مغزی، شکستگی استخوانها یا ناراحتی های عمده که لزوم بستری شدن در بیمارستان را داشت می شدند و نیز نیاز به اعمال جراحی تحت بیهوشی عمومی را پیدامی کردند موقتاً از مطالعه حذف می شدند. همچنین مبتلایان به بیماریهایی که به بی حرکت نگاهداشتن بیمار برای

نتوانستیم اطلاعاتی از آنها بدست آوریم.

بقیه ۱۵۵۷۶ نفر یعنی ۹۳/۸٪ آنها پرونده کامل داشتند.

به هنگام صدور این گزارش تمامی زنان شرکت کننده حداقل مدت ۲/۵ سال تحت بررسی بودند.

مدت بررسی بطور متوسط ۵-۲ سال و حداکثر ۸/۵ سال بود.

تعداد قابل توجهی از گروه مورد مطالعه در زمانهای مشخصی از مصرف داروی هورمونی یادارونما منع شده بودند.

تعداد این اشخاص در گروه هورمونی ۴۲٪ و در گروه دارونما ۳۸٪ بود.

تعداد کسانی که از مطالعه ما خارج شده بودند از پیش بینی مابیشتر بود.

در طی این مطالعه ۳۴۴۴ نفر در گروه هورمونی و ۵۸۴ نفر در گروه دارونما پس از کشف رمز پژوهش به پزشکان زنان و مامائی معرفی شدند.

مهمترین علت ارجاع بیماران تحت درمان با هورمون خونریزی مهبلی بود. در همین مدت از بیماران تحت درمان با هورمون ۲۴۸ نفر و از گروه دارونما ۱۸۲ نفر تحت عمل هیستترکتومی قرار گرفتند.

### تغییرات در میزان چربی های بدن:

یک سال پس از تجویز هورمون در خانمهای مورد مطالعه ۱۲/۷٪ LDL کلسترول کاهش یافته و HDL کلسترول ۷/۳٪ افزایش یافت. در صورتی که در زنانی که دارونما مصرف می کردند این تغییرات روی نداده بود.

### نتایج بالینی:

#### بیماریهای قلبی:

در زنان مصرف کننده هورمون تعداد مبتلایان به حوادث عروق کرونر ۲۹٪ نسبت به گروه کنترل افزایش نشان می دهد. (در ۱۰۰۰۰ نفر ۳۷ نفر بجای ۳۰ نفر) افزایش عمده در حوادث قلبی عروقی غیرکشنده بود. تغییر قایل توجه در مرگ بیماران مبتلا به حوادث عروق کرونر روی نداد.

#### سکته مغزی:

با افزایش ۴۱٪ از ۲۱ نفر در گروه کنترل به ۲۹ نفر در گروه هورمونی در هر ۱۰۰۰۰ نفر رسید. اکثر این حوادث نیز کشنده نبود.

(Venous thromboembolism).

#### ترومبوآمبولی وریدی V.T.E:

تعداد مبتلایان به ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی شریان ریوی دو برابر شدند.

تعداد V.T.E در ۱۰۰۰۰ نفر، در گروه هورمونی ۳۴ نفر و در گروه کنترل ۱۶ نفر بود. تعداد افزایش کلی در بیماریهای قلبی عروقی ۲۲٪ بود.

#### سرطان:

تعداد مبتلایان به سرطان پستان با افزایش ۲۶٪ از ۳۰ نفر در ۱۰۰۰۰ نفر در گروه کنترل به ۳۸ نفر در گروه هورمونی رسید.

#### سرطان کولون و رکتوم:

این سرطان با کاهش ۳۷٪ در گروه هورمونی از ۱۷ نفر در گروه کنترل به ۱۰ نفر در گروه هورمونی در ۱۰۰۰۰ نفر کاهش یافت.

در میزان سرطان آندومتر و ریه تغییری مشاهده نشد.

#### شکستگی استخوانها:

تعداد مبتلایان به شکستگی استخوان ران در گروه هورمونی کاهش یافت و از ۱۵ نفر در ۱۰۰۰۰ نفر در گروه کنترل به ۱۰ نفر در گروه تحت درمان رسید. در مورد ستون مهره ها نیز به یک سوم کاهش یافت.

پس از مقایسه فواید و مضار هورمون درمانی در گروه تحت درمان ۱۵٪ افزایش در معیارها مشاهده گردید Global index.

#### گذشت زمان:

منحنی افزایش بیماریهای عروق کرونر به زودی پس از شروع پژوهش شروع گردید و در ۶ سال بعد نیز کاهش نیافت.

سکته مغزی یکی دو سال پس از شروع مطالعه افزایش یافت و آمبولی ریوی نیز به زودی پس از شروع پژوهش افزایش نشان داد.

اماد مورد سرطان ها در ۴ سال اول مطالعه سیر

را در ایجاد عوارض پیش گفته از هم جدا و مشخص نمود.

همچنین نتایج این بررسی با کاربرد کوتاه مدت هورمون ها برای درمان عوارض یائسگی قابل انطباق نیست.

### انتقادات وارده به این پژوهش:

۱- بالا رفتن سن بیماران شرکت کننده در حین مطالعه، سابقه بیماریهای قبلی شرکت کنندگان، بررسی ۷ مورد جداگانه در یک پژوهش و شرکت ۴۰ مرکز پزشکی در مطالعه به پیچیدگی امر افزوده و نتیجه گیری را با اشکالاتی مواجه ساخته است.

۲- در بین خانمهای شرکت کننده افرادی وجود دارند که پزشکان متخصص زنان و مامائی از تجویز هورمون به ایشان برای مدت طولانی اجتناب می کنند نظیر معتادان به مصرف سیگار، دارندگان سابقه انفارکتوس میوکارد، سکتة مغزی، ترومبوز وریدهای عمقی، آمبولی ریه، سابقه فشارخون، B.M.I بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع شده و نیز زنان By-pass

۳- برخلاف نظر تهیه کنندگان گزارش، این بررسی واقعا دوسویه کور انجام نشده زیرا در اثر بروز عوارض تجویز هورمون، رمز ۵/۴۰٪ از بیماران گشوده شده و متخصصین زنان و مامائی با اطلاع از سابقه ایشان به درمان این عوارض پرداخته اند. در صورتیکه این نسبت در گروه کنترل فقط ۶/۸٪ بوده است.

۴- برای آرامش خیال مصرف کنندگان هورمون در سالهای قبل بایستی با تاکید اعلام داریم که هیچگونه افزایشی در مرگ و میر خانمهای مصرف کننده هورمون در مقایسه با گروه کنترل روی نداده بلکه تمام عوارض حاصله از مصرف هورمون قابل درمان بوده است.

۵- بررسی نشان میدهد که افزایش سرطان پستان در اثر کاربرد هورمونهای توام تا ۵ سال پس از مصرف آنها ظاهر نمی شود و ۵ سال پس از ختم آنها نیز از بین میرود.

بیماری در دو گروه تفاوت چندانی با هم نداشت اما پس از آن افزایش در گروه هورمونی مشاهده می گردد.

زنانی که قبل از این مطالعه هورمون مصرف کرده بودند، بیش از زنانیکه هرگز هورمون مصرف نکرده بودند، افزایش در ابتلا به سرطان نشان دادند.

### تفسیر و بحث:

چون در این بررسی خانمهایی با نژادها و فرهنگ های متفاوت شرکت داشتند از این رو میتوان نتیجه گیری کرد که آمار بدست آمده در مورد سرطان پستان و بیماریهای قلبی عروقی برای تمام نژادها و سایر ملت ها قابل انطباق باشد.

### جمع بندی نتایج:

در صورتی که برای ۱۰۰۰۰ خانم در دوره یائسگی هورمونهای استروژن و پروژسترون با دوز و نوع به کار رفته در این پژوهش (Prempro) تجویز کنیم، در هر سال در مقایسه با زنانی که هورمون مصرف نمی کنند:

۷ مورد بیماری کرونر

۸ مورد سکتة مغزی

۶ مورد سرطان مهاجم پستان بیشتر، در حالی که ۶ مورد سرطان کولون و رکتوم و ۵ مورد شکستگی استخوان کمتر ایجاد شد.

### محدودیت ها:

پژوهش مافقط در مورد یک دارو بنام Prempro صادق است این نتیجه رانمی توان به دوزهای پائین هورمون یا فورمول های دیگر ترکیبی استروژن و پروژسترون، یا تجویز هورمون ها از طریق ترانس در مال عمومیت داد. ممکن است تجویز این هورمونها به طریقه ترانس در مال که فیزیولوژی طبیعی هورمون های داخل بدن انسان را تقلید می کند نتیجه دیگری بیار آورد.

مسأله دیگری این است که نمی توان با این پژوهش اثر هر یک از دو هورمون تشکیل دهنده این دارو، یعنی استروژن کونژوگه و مدروکسی پروژسترون

### تصمیمات بالینی:

استروژن درمانی در بهیود علائم کوتاه مدت یائسگی یعنی علائم وازوموتور و گر گرفتگی و خشکی واژن بی رقیب است. بیماران دارای این علائم بایستی کمترین دوز استروژن را برای بهبود این عوارض مصرف کنند. شاید افزودن پروژستین ۳ یا ۴ بار در عرض یک سال کافی باشد. تجویز استروژن خطر استنوپروز یا پوکی استخوان را کاهش می دهد و نباید نیازمندان را از این داروی مفید محروم کرد اما اگر کسی بخواهد بیش از ۵ سال به تجویز این دارو ادامه دهد باید مضار آن را نیز در نظر بگیرد. خانمهای یائسه به چه میزان استروژن درمانی نیاز دارند؟ پاسخ صحیح به یافتن کمترین دوز مورد

لزوم استروژن در انسان نیازمند دگرگونی در اندازه گیری استروژن است.

روشهای موجود برای اندازه گیری مقادیر کم استروژن بدن قابل استفاده نمی باشند. بایستی روش های جدید از Sensivity-Specificity بیشتری برخوردار باشند.

سیستم هائی که بر مبنای استفاده از D.N.A بنیان گذاری شده و نیز روش های اسپکترومتری جدید ممکن است در این مورد کارآمد باشد.

یک نتیجه بالینی هم که می توان از این بررسی به دست آورد این است که بر خلاف تصور مجریان پژوهش، تجویز توأم استروژن و پروژستین موجب ادامه آمنوره در زنان پس از یائسگی نمی گردد بلکه ۴۲٪ آنها مبتلا به خونریزی می شوند.

۴

### Reference:

American Medical Association Journal, July 2002-Vol288, No3 (Reprinted).