

**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα**

**Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας**

Αισθητική προσώπου ΙI-Θ

**Ενότητα 4: Επίδραση ορμονών στη λειτουργία των σμηγματογόνων αδενών**

Βασιλική Κεφαλά

Τμήμα Αισθητικής και Κοσμητολογίας

Χειμερινό Εξάμηνο (2014 – 2015)

|  |  |
| --- | --- |
| Το περιεχόμενο του μαθήματος διατίθεται με άδεια Creative Commons εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά | Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους. |

Περιεχόμενα

[4.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ 3](#_Toc421102050)

[4.1.1 Εισαγωγή. 3](#_Toc421102051)

[4.1.2 Υπόφυση. 3](#_Toc421102052)

[4.1.3 Γεννητικές ορμόνες. 3](#_Toc421102053)

[4.1.4 Τιμές ανδρογόνων σε ακνεικούς ασθενείς. 5](#_Toc421102054)

[4.1.5 Μεταβολισμός των ανδρογόνων στο δέρμα. 6](#_Toc421102055)

[4.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΟΡΜΟΝΩΝ. 7](#_Toc421102056)

[4.2.1 Εισαγωγή. 7](#_Toc421102057)

[4.2.2 Ορμόνες 10](#_Toc421102058)

[4.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΤΟΠΙΚΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. 25](#_Toc421102059)

[4.3.1 Αυτοραδιογραφικές και επιπεδομετρικές μελέτες σε πειραματόζωα. 27](#_Toc421102060)

[4.3.2 Συμπεριφορά των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος. 27](#_Toc421102061)

1.
2. 1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ
		1. Εισαγωγή.

Η υπόθεση πως οι ορμονικοί παράγοντες παίζουν ενδιαφέροντα ρόλο στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την παραγωγή του σμήγματος, βασίσθηκε αρχικά στην παρατήρηση πως -εκτός από τους 6 πρώτους μήνες της ζωής- οι σμηγματογόνοι αδένες βρίσκονται σε πλήρη λειτουργία και πως οι πρώτες βλάβες δεν εμφανίζονται πριν από την έναρξη της εφηβείας. Για να τεκμηριωθεί η υπόθεση αυτή, προκειμένου να προταθεί φαρμακευτική αγωγή σε ακνεικούς, θα εξετασθούν εδώ α) ο ρόλος της υπόφυσης, β) οι ορμόνες των φύλων και γ) ο μεταβολισμός των ανδρογόνων στο δέρμα.

* + 1. Υπόφυση.

Για να δείξουμε τον ρόλο που παίζει η υπόφυση στη ρύθμιση της παραγωγής του σμήγματος μέσω της επίδρασης των εκκρίσεων των αδένων, αρκεί να παρατηρήσουμε την αυξημένη παραγωγή σμήγματος στην ακρομεγαλία και τη μειωμένη παραγωγή σμήγματος στο σύνδρομο του Sheehan.

Η μειωμένη παραγωγή σμήγματος σε ζώα που είχαν υποβληθεί σε υποφυσεκτομή αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η χορήγηση τεστοστερόνης σε ευνουχισμένα ποντίκια αυξάνει την παραγωγή του σμήγματος και όχι σε ευνουχισμένα ποντίκια που έχουν υποβληθεί σε υποφυσεκτομή, ενώ η χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε ευνουχισμένα ποντίκια που έχουν υποβληθεί σε υποφυσεκτομή επιφέρει κανονική λειτουργικότητα των σμηγματογόνων αδένων.

Το διεγερτικό αποτέλεσμα της υπόφυσης στην παραγωγή του σμήγματος βασίζεται πρωταρχικά στη διέγερση άλλων οργάνων

Έτσι, η ACTH προκαλεί απελευθέρωση των ανδρογόνων του φλοιού των επινεφριδίων, η TSH έχει αντισμηγματορροϊκό αποτέλεσμα, πιθανά λόγω θυροξίνης, ενώ οι γοναδοτρόποι ορμόνες διεγείρουν τους όρχεις και τις ωοθήκες για να παράγουν τεστοστερόνη.

* + 1. Γεννητικές ορμόνες.

Τεστοστερόνη, οιστραδιόλη, προγεστερόνη

Μεγάλος αριθμός κλινικών και πειραματικών ευρημάτων απέδειξαν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των ορμονών των φύλων και της ενεργητικότητας των σμηγματογόνων αδένων: για παράδειγμα, το ξηρό δέρμα ευνουχισμένων υποδηλώνει πως τα ανδρογόνα των όρχεων είναι απαραίτητα για την παραγωγή του σμήγματος. Αντίθετα, παρατηρείται σμηγματόρροια και ακμή σε άτομα που παρουσιάζουν υπερπαραγωγή ανδρογόνων, σε άτομα με ανδρογεννητικούς όγκους, π.χ. αρρενοβλάστωμα, σε άτομα με υπερπλασία επινεφριδίων και, τέλος, σε άτομα που υπόκεινται σε θεραπευτική χορήγηση ανδρογόνων, π.χ. σε παιδιά με κρυψορχία και σε καρκίνο των μαστών.

Τα οιστρογόνα από την άλλη πλευρά έχουν αντίθετα αποτελέσματα. Βελτιώνουν τυχόν υπάρχουσα σμηγματόρροια και ακμή, ιδιαίτερα στη φάση του κύκλου που επικρατούν τα οιστρογόνα, στην περίοδο της ωορρηξίας στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης και κατά την περίοδο της γαλουχίας, καθώς και σε περιπτώσεις θεραπευτικής χορήγησης. Μελέτες σε ποντίκια που τους έχουν αφαιρεθεί οι ωοθήκες και στα οποία χορηγούνται οιστρογόνα τοπικά ή συστηματικά, αποδεικνύουν ελάττωση στην ένταση των σμηγματογόνων αδένων. Η ελάττωση αυτή όμως δεν συνοδεύεται από ελάττωση του βαθμού μίτωσης στους σμηγματογόνους αδένες, γι αυτό σαν κύριος στόχος για το αναχαιτιστικό αποτέλεσμα των οιστρογόνων θεωρείται πιθανά η ενδοκυτταρική σύνθεση των λιπιδίων.

Εκτός βέβαια από την αναχαίτιση των σμηγματογόνων αδένων, τα οιστρογόνα έχουν ποικίλα αποτελέσματα σε πολλές λειτουργίες του δέρματος. Προς το παρόν είναι γνωστή η αυξημένη σύνθεση του υαλουρονικού οξέος του δέρματος που οδηγεί σε αύξηση της περιεκτικότητας του δέρματος σε νερό και σε αυξημένη μελανογένεση σε διάφορες περιοχές του σώματος, όπως στους μαστούς και το περίνεο. Εξαρτώμενα από τη δόση, τα οιστρογόνα μπορούν να ασκήσουν αντιμιτωτικά αποτελέσματα ίδια με αυτά των γλυκοκορτικοειδών, ή να προκαλέσουν πάχυνση της επιδερμίδας διεγείροντας τη μιτωτική ενέργεια σε αυτό το επίπεδο.

Βασιζόμενοι στην παρατήρηση ότι η συνεχής τοπική εφαρμογή οιστρογόνων σε ένα σημείο του σώματος ελαττώνει το μέγεθος των σμηγματογόνων αδένων, συμπεραίνουμε ότι τα οιστρογόνα αναχαιτίζουν την παραγωγή γοναδοτροπινών και ανδρογόνων. Μελέτες που έγιναν σε ευνουχισμένα κουνέλια έχουν αποδείξει ότι τα οιστρογόνα έχουν τοπικό αποτέλεσμα, μιάς και μπορούν να καταστείλουν την υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων που δημιουργήθηκε μετά από χορήγηση ανδρογόνων, αν χρησιμοποιηθούν τοπικά.

Η εμφάνιση της ακμής στις γυναίκες αποδόθηκε αρχικά στη δράση των επινεφριδικών ανδρογόνων, η απουσία όμως ακμής σε ευνουχισμένους και σε γυναίκες με ωοθηκικές δυσλειτουργίες δηλώνει πως τα επινεφριδικά ανδρογόνα δεν είναι ικανά από μόνα τους να προκαλέσουν ακμή. Παρατηρήθηκε ότι η ακμή τείνει να χειροτερεύσει ακριβώς στις δύο φάσεις στις οποίες παρουσιάζονται αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης, π.χ. στη φάση της ωρίμανσης του ωχρού σωματίου και στην αρχή της εγκυμοσύνης. Παράλληλα με τις διακυμάνσεις στις τιμές της προγεστερόνης, διάφοροι ερευνητές παρατήρησαν διακυμάνσεις στις τιμές των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος. Περίπου το 50% των γυναικών δείχνουν μια χαρακτηριστική καμπύλη των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος που ανταποκρίνονται στο πρότυπο του κύκλου με χαμηλές τιμές στην περίοδο πριν την ωορρηξία, με μικρή αύξηση στη μέση του κύκλου και με ψηλές τιμές στην περίοδο μετά την ωορρηξία.

Η προγεστερόνη παρουσιάζει τα ίδια ανδρογόνα αποτελέσματα με την τεστοστερόνη, σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια χωρίς ωοθήκες. Η σμηγματόρροια επηρεάζεται σε γυναίκες με υγιές δέρμα στις οποίες χορηγήθηκαν 30-50 mg προγεστερόνης την ημέρα για τρεις μήνες-δόση που πλησιάζει το ποσό της προγεστερόνης που παράγεται κατά την εκκριτική φάση του κύκλου- γεγονός που βρέθηκε να είναι αντιστρεπτό μετά την παύση της χορήγησης της προγεστερόνης.

Το φάσμα της δράσης της προγεστερόνης είναι εντελώς διαφορετικό από το φάσμα δράσης των άλλων στεροειδικών ορμονών, παρά το γεγονός ότι η προγεστερόνη είναι το αρχικό παράγωγο στη βιοσύνθεση όλων των άλλων στεροειδικών ορμονών.

Από τα παραπάνω φαίνεται πως η λειτουργία των σμηγματογόνων αδένων υπόκειται σε εξαιρετικά ποικίλες ορμονικές ρυθμίσεις. Βέβαια, στις πιο πολλές των περιπτώσεων, δεν εμφανίζονται άλλες ενδοκρινολογικές αταξίες εκτός από την υπερπαραγωγή ανδρογόνων, που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της λειτουργικότητας των σμηγματογόνων αδένων και την εμφάνιση ακμής. Στο σημείο αυτό θα γίνουν αναφορές για τις τιμές των ανδρογόνων σε ακνεικούς ασθενείς.

* + 1. Τιμές ανδρογόνων σε ακνεικούς ασθενείς.

Οι αναφορές που δημοσιεύονται κατά καιρούς στις διάφορες βιβλιογραφίες για τα επίπεδα των ανδρογόνων του πλάσματος και των ούρων ακνεικών ασθενών, είναι αμφιλεγόμενες. Ενώ μερικοί συγγραφείς παρατηρούν εντελώς φυσιολογικές τιμές στα ανδρογόνα, άλλοι αναφέρουν ανυψωμένες τιμές της τεστοστερόνης του ορού, σε σύγκριση πάντα με τις κανονικές. Ανυψωμένες τιμές της τεστοστερόνης του ορού έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 30-45% τυχαίων ακνεικών γυναικών, ενώ έχει παρατηρηθεί αυξημένη παραγωγή ανδροστανδιόλης και 17 β - υδροξυστεροειδών.

Οι τιμές της τεστοστερόνης του ορού καθορίστηκαν κυρίως με ραδιοανοσολογικές μεθόδους σε τυχαία περιστατικά 180 ασθενών (ηλικίας μεταξύ 15 και 39 ετών), οι οποίοι παρουσιάστηκαν σαν εξωτερικοί ασθενείς

Η μέση τιμή της τεστοστερόνης του ορού των ατόμων που μελετήθηκαν ήταν 0,38 ng/ml και βρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια (0,13-0,55 ng/ml). Οι τιμές της τεστοστερόνης του ορού βρέθηκαν ελαφρώς αυξημένες μόνο σε τριάντα περιπτώσεις, δηλαδή ποσοστό 17% Βέβαια, δεν μπορούν να αναγνωρισθούν διαφορές μεταξύ των επιπέδων των τιμών της τεστοστερόνης του ορού της εφηβικής και κάποιου άλλου τύπου ακμής.

Τα παραπάνω αποτελέσματα μας επιτρέπουν να βγάλουμε το συμπέρασμα πως σε έναν αρκούντως μεγάλο αριθμό ακνεικών γυναικών πρέπει πάντα να περιμένουμε να βρούμε μια ικανοποιητική εκατοστιαία αναλογία περιπτώσεων στις οποίες η ακμή να θεωρείται σαν αποτέλεσμα των ανυψωμένων τιμών των ανδρογόνων του ορού και τα οποία να απαιτούν ευρύτερο ενδροκρινολογικό ξεκαθάρισμα. Τέλος, αν και οι ανυψωμένες τιμές των ανδρογόνων πρέπει να αναμένεται ότι επιτείνουν την εμφάνιση και ανάπτυξη της ακμής, δεν πρέπει να θεωρούνται προαπαιτούμενες.

* + 1. Μεταβολισμός των ανδρογόνων στο δέρμα.

Το δέρμα δεν πρέπει να θεωρείται μόνο σαν ένα σημείο δράσης των ανδρογόνων, όπως ο προστάτης και οι όρχεις, αλλά σαν σημείο όπου λαμβάνει χώρα μεταβολισμός των ανδρογόνων, σε όλες τις περιοχές του και σε διάφορους βαθμούς. Το κύριο βήμα γι αυτή την εκτίμηση είναι ο σχηματισμός της διυδροτεστοστερόνης (DHT), ενός ισχυρού μεταβολίτη της τεστοστερόνης που προκαλεί διέγερση του τελικού οργάνου. Η DHT στους άνδρες παράγεται από την τεστοστερόνη και στις γυναίκες από την ανδροστενδιόνη.

Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η παραγωγή της DHT αυξάνεται σε ειδικές θέσεις του δέρματος με ρυθμό γενετικά καθορισμένο. Για παράδειγμα, η μετατροπή του χνοώδους τριχώματος σε ώριμα στελέχη, αποδίδεται στον αυξημένο μεταβολισμό της DHT στον θύλακα της τρίχας κατά την περίοδο της εφηβείας. Εκτός βέβαια από αυτές τις φυσιολογικές μετατροπές, η δημιουργία της DHT μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες για το δέρμα καταστάσεις, π.χ. ακμή, υπερτρίχωση και άλλες ανδρογεννητικές καταστάσεις.

Τον σημαντικότερο ρόλο στον μεταβολισμό της DHT διαδραματίζει το ένζυμο 5-α-ρεδουκτάση. Το γεγονός όμως ότι ο στόχος δράσης του ενζύμου βρίσκεται στα μικροσωμάτια, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η ελεύθερη τεστοστερόνη ή η ανδροστενδιόνη εισχωρεί μέσα στα κύτταρα των οργάνων στόχων, ελαττώνονται δε εκεί κυρίως από την 5-α-ρεδουκτάση με την παρουσία ενός ενζύμου νικοτιναμιδο-αδενινο-φωσφορικου-νουκλεοτιδίου (NADPH), ενώνονται τότε με έναν ειδικό πρωτεϊνικό υποδοχέα και μεταφέρονται μέσα στα κύτταρα του πυρήνα σαν ένας ενεργός συνδυασμός πρωτεΐνης-ορμόνης. Ο πρωτεϊνικός αυτός υποδοχέας παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της σμηγματόρροιας και τη δημιουργία βλαβών ακμής, μιάς και εντοπίζεται μόνο σε σμηγματορροϊκά δέρματα και ποτέ σε υγιή. Τέλος, μέσα στον πυρήνα, οι ορμόνες ενώνονται μ'έναν πρωτεϊνικό υποδοχέα ο οποίος τις μεταφέρει στη χρωματίνη όπου και γίνεται η μεταγραφή των γενετικών πληροφοριών και ο μεταβολισμός της ορμόνης στον πλέον ισχυρό βιολογικά τύπο από μόνη της στο τερματικό όργανο

Εάν η μετατροπή αυτή λάβει χώρα σε μεγάλο βαθμό στους σμηγματογόνους αδένες, θα διεγερθεί η μιτωτική ενέργεια και η ενδοκυτταρική σύνθεση των λιπιδίων και θα προκληθεί υπερπαραγωγή σμήγματος. Έχουν δε παρατηρηθεί συγκεντρώσεις DHT σε ακνεικούς 20 φορές μεγαλύτερες απτόητη σε υγιή άτομα. Στα ακνεικά δέρματα, η δευδροεπιανδροστερόνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό σε ανδροστενδιόνη, η οποία παρουσιάζει διεγερτικό αποτέλεσμα στους σμηγματογόνους αδένες πειραματόζωων με τη βοήθεια του ενζύμου 3β-υδροξυστεροειδική-δευδρογανάση-4-5 ισομεράση. Τελικά, η ανδροστανεδιόλη, προϊόν αποικοδόμησης της DHT που απεκκρίνεται σε αυξημένα ποσά από τα ούρα των ακνεικών ασθενών, πιθανά να έχει διεγερτική δράση στους σμηγματογόνους αδένες και πρέπει να είναι σημαντική για την εμφάνιση και ανάπτυξη της ακμής.

Φαρμακολογικές μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι ο σχηματισμός της DHT υπόκειται στον έλεγχο της υπόφυσης, η οποία με τη σειρά της εμφανίζεται να επιδρά στον τύπο και τη δράση του ενζύμου 5-α-ρεδουκτάση και στους πρωτεϊνικούς υποδοχείς του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος.

Βέβαια, δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί καλά το εάν η αυξημένη παραγωγή σμήγματος από μόνη της ή από την DHT εξαρτώμενη αλλαγή στο πάχος και την ποιότητα της κερατίνης και της διαπερατότητας του δερματικού επιθηλίου, είναι αυτή που προκαλεί τα παραπάνω.

Ιστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της τεστοστερόνης λαμβάνει χώρα σε μικρές περιοχές των θυλάκων των τριχών και των εκφορητικών πόρων των σμηγματογόνων αδένων. Τα αυξημένα, τότε, ανδρογεννητικά αποτελέσματα στα σημεία αυτά, οδηγούν σε αύξηση του ρυθμού μίτωσης, επομένως σε σμηγματόρροια και αυξημένη παραγωγή κερατινοποιημένου επιθηλίου.

* 1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΟΡΜΟΝΩΝ.
		1. Εισαγωγή.

Η γνώση γύρω από τη ρύθμιση της λειτουργικότητας από τις γεννητικές ορμόνες μάς επιτρέπει να χορηγήσουμε ορμόνες θεραπευτικά, προκειμένου να επιδράσουμε στους μηχανισμούς που οδηγούν σε υπερπαραγωγή σμήγματος, π.χ. να αναχαιτίσουμε τη δράση των ανδρογόνων στους σμηγματογόνους αδένες. Οι μέθοδοι που προτείνονται υπόσχονται τα παρακάτω:

Πρώτον: η κεντρική δράση των οιστρογόνων να επιφέρει ελάττωση της παραγωγής ανδρογόνων μέσω της αναστολής της έκκρισης γοναδοτροπινών.

Δεύτερον: να ασκήσουν ένα αντιφλογιστικό αποτέλεσμα διεγείροντας τον φλοιό των επινεφριδίων ώστε να παράγει κορτιζόνη.

Παλαιότερα εκφράσθηκε η άποψη πως για να επιτευχθούν θεραπευτικά αποτελέσματα με οιστρογόνα, πρέπει να χορηγηθούν σε δόσεις που προκαλούν μεγάλον αριθμό δευτερευουσών αντιδράσεων, όπως μητρορραγία, μηνορραγία, κολπίτιδα από Candida albicans, χλόασμα, θρόμβωση και εμβολή, αύξηση του βάρους που οφείλεται στις πρωτεΐνες, στο αλάτι και στην κατακράτηση νερού. Αυτό σήμερα έχει ανατραπεί, γιατί σε πολλές περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί πετυχημένα θεραπευτικά αποτελέσματα σε πολύ χαμηλές δόσεις, π.χ. με 20 mg ethinyl oestradiol, μιάς και η ανταπόκριση των σμηγματογόνων αδένων επιδεικνύει σαφείς ατομικές διακυμάνσεις, χωρίς βέβαια αυτό να σημαίνει πως μπορούν να επιτευχθούν θεραπευτικά αποτελέσματα με χορήγηση ορμονών σε δόση κάτω από τη μέση ημερήσια θεραπευτική δόση που είναι 10 mg.

Ένας άλλος τρόπος για να καταστείλουμε την προερχόμενη από τα ανδρογόνα διέγερση των σμηγματογόνων αδένων είναι να χρησιμοποιήσουμε ουσίες που είναι γνωστές σαν αντιανδρογόνα. Τα αντιανδρογόνα είναι ουσίες που εμποδίζουν τα ανδρογόνα να ασκήσουν τις ειδικές τους δράσεις στα όργανα-στόχους. Όταν αυτές δρουν από μόνες τους στα επίπεδα των οργάνων-στόχων, μπορούν να αποτρέψουν τα αποτελέσματα και των ενδογενών και των εξωγενών ανδρογόνων.

Πολλά αντιανδρογόνα είναι γνωστά στεροειδή και νορστεροειδή αλλά πολύ λίγα από αυτά έχουν δοκιμασθεί στη θεραπεία της ακμής.

Ένα από τα κύρια σημεία δράσης των αντιανδρογόνων είναι η καταστολή της δράσης της 5-α-ρεδουκτάσης και επομένως η καταστολή του μεταβολισμού της τεστοστερόνης σε DHT.

Η ομοιότητα της χημικής τους δομής με αυτή της τεστοστερόνης κάνει διάφορες στεροειδικές ορμόνες ιδιαίτερα αρμόδιες για την εξειδικευμένη σύζευξη με το ένζυμο 5-α-ρεδουκτάση. Οι περισσότερο ισχυρές είναι η προγεστερόνη, η ανδροστενδιόνη και η δεοξυκορτικοστερόνη, ενώ καμμία από αυτές τις ουσίες δεν πληροί τις προϋποθέσεις που έχουν τα αντιανδρογόνα για να χορηγηθεί θεραπευτικά, δηλαδή να μην διαταράσσουν τις ορμονικές ισορροπίες του οργανισμού και να μην γίνονται πιθανοί πρόδρομοι άλλων στεροειδικών ορμονών. Η προγεστερόνη όμως από μόνη της είναι ο πρόδρομος στη βιοσύνθεση των ανδρογόνων, η ανδροστενδιόνη μπορεί να μετατρέπεται σε τεστοστερόνη και άλλες παρόμοιες ουσίες, ενώ η δεοξυκορτικοστερόνη είναι ακατάλληλη σαν θεραπευτικό μέσο λόγω της αναφερόμενης διαταραχής της μεταλλικής ισορροπίας. Μια ουσία που φαίνεται πως παρεμποδίζει τη δράση της 5-α-ρεδουκτάσης είναι το 4-ανδροστεν-3,1-17-β καρβοξυλικό οξύ, ή 17-β-C όπως ονομάζεται. Είναι προϊόν αποικοδόμησης της δεοξυκορτικοστερόνης, έχει αντιανδρογονική δράση χωρίς κεντρικά ορμονικά αποτελέσματα, πιθανά δε να αποδειχθεί η πιο ενδιαφέρουσα ουσία στη θεραπεία της ακμής εάν ερευνηθεί περισσότερο.

Ένα άλλο σημείο στο οποίο μπορούμε να επιδράσουμε είναι να χορηγήσουμε ουσίες τέτοιες ώστε να εμποδίσουμε την DHT να ενωθεί με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα και να μην μπορέσει έτσι να εισέλθει στα κύτταρα του πυρήνα.

Πρώτη αναφέρουμε την 17-μεθυλο-β-νορτεστοστερόνη. Είναι συνθετικό στεροειδές με χημική δομή ίδια με αυτή της τεστοστερόνης και της οποίας η συναγωνιστική δράση για σύνδεση με τους πρωτεϊνικούς υποδοχείς έχει περιγραφεί στην αμερικανική βιβλιογραφία.

Δεύτερα αναφέρουμε τα συνθετικά παράγωγα της προγεστερόνης, megestrol, chlormadinone, cyproterone. Τα παράγωγα αυτά έχουν ισχυρή αντιανδρογονική δράση, ιδιαίτερα σε μορφή οξικών εστέρων και ασκούν τα αποτελέσματά τους μέσω της ανταγωνιστικής δράσης τους στη σύνδεση με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα. Το πρόβλημα που παρουσιάζουν οι παραπάνω ουσίες είναι ότι δεν μπορούν να χορηγηθούν θεραπευτικά σε άνδρες ακνεικούς λόγω των ανεπιθύμητων δράσεων που παρουσίασαν σ' αυτούς -π.χ. η cyproterone acecate που χορηγήθηκε σε άνδρες θεραπευτικά σε ψηλές δόσεις σε σεξουαλικές ανωμαλίες και υπερσεξουαλικότητα.

Πειράματα που έγιναν σε έγκυα ποντίκια και κουνέλια μετά από χορήγηση μεγάλων δόσεων cyproterone acecate, απέδειξαν πως εμφανίζεται θηλυπρεπισμός στα άρρενα έμβρυα με ανάπτυξη κόλπου και μαστών.

Οι παραπάνω ουσίες, λόγω της επιμέρους προγεστερονοειδούς δράσης, μπορούν όταν συνδυασθούν με οιστρογόνα να χορηγηθούν από το στόμα σαν αντισυλληπτικά και σαν φαρμακευτική αγωγή σε γυναίκες που πάσχουν από ακμή.

Από τον μεγάλο αριθμό των ορμονικών θεραπειών που έχουν κατά καιρούς προταθεί και δοκιμασθεί, οι πιο ενδιαφέρουσες αναφέρονται και συγκρίνονται σε επόμενες παραγράφους, με σύγχρονες αναφορές σε υποκειμενικά πειραματικά δεδομένα.

Ο πρωταρχικός μας στοχασμός γύρω από τους διάφορους τύπους της ορμονικής θεραπείας είναι πως η μεσολάβηση στο περίπλοκο ορμονικό σύστημα δεν είναι εντελώς φυσιολογική και απαιτεί προσεκτική συλλογή των ασθενών. Με την πιθανή εξαίρεση της 17-β-C, δεν είναι ακόμη εφικτό ένα καθαρό περιφερειακό αποτέλεσμα χωρίς επιμέρους κεντρικές δράσεις, και αυτό συμβαίνει γιατί η ορμονική θεραπευτική χορήγηση περιορίζεται μόνο σε γυναίκες. Δύσκολα όμως αυτός ο τύπος θεραπείας θα εδραιωθεί στους άνδρες μόνο και μόνο λόγω των ψυχολογικών αιτιών και των πιθανών δευτερευουσών αποτελεσμάτων (διαταραγμένη σπερματογένεση, γυναικομαστία).

Εκείνο πάντως που πρέπει να μπει καλά στο μυαλό μας είναι ότι οι περισσότεροι ακνεικοί είναι νέοι και πρέπει να εκτιμούμε την άποψη που κυκλοφορεί πως η ορμονική θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται πριν από την ηλικία των 15 χρόνων.

* + 1. Ορμόνες

Εδώ θα εξετάσουμε τη δράση των οιστρογόνων (οιστριόλης, συζευγμένων οιστρογόνων, οιστραδιόλης), των αντισυλληπτικών και των αντιανδρογόνων στη θεραπεία της ακμής.

* + - 1. Οιστρογόνα

Γενικά για τα οιστρογόνα: Αποτελούν σύνολο στεροειδικών ορμονών και είναι κατ'εξοχήν υπεύθυνα για την ανάπτυξη και λειτουργία των γεννητικών οργάνων και των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του θήλεως. Ακόμα, είναι απαραίτητα στην προαγωγή των φυσιολογικών λειτουργιών της αναπαραγωγής (ωοθηλακιορρηξία, εμφύτευση γονιμοποιηθέντος ωαρίου, εγκυμοσύνη, θηλασμός), ενώ παράλληλα συμμετέχουν στη ρύθμιση γενικών λειτουργιών όπως το ισοζύγιο νερού και ηλεκτρολυτών, ο μεταβολισμός του αζώτου, η ανάπτυξη των οστών, η κατάσταση των τριχοειδών του δέρματος. Στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται φυσικά, ημισυνθετικά ή συνθετικά οιστρογόνα, καθώς και παράγωγα του στιλβενίου (μη στερινοειδείς ουσίες που έχουν ισχυρές οιστρογονικές δράσεις). Τα φυσικά οιστρογόνα δεν φαίνεται να πλεονεκτούν από τα ημισυνθετικά και τα συνθετικά ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Χρήση οιστρογόνων κατά την εγκυμοσύνη και τον απογαλακτισμό δεν συνιστώνται σήμερα.

Ενδείξεις: Συνιστώνται σε μέτριες ή σοβαρές αγγειοκινητικές διαταραχές της εμμηνόπαυσης, σε ατροφική κολπίτιδα, κραύδωση του αιδίου, σε γυναικείο υπογοναδισμό, πρωτοπαθή ανεπάρκεια ωοθηκών, ωοθηκεκτομή, λειτουργικές μητρορραγίες, καρκίνου του μαστού, καρκίνο του προστάτη, οστεοπόρωση (όπου προτιμούνται τα συζευγμένα οιστρογόνα σε συνδυασμό με δίαιτα και χορήγηση ασβεστίου) και στην ακμή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Παρατηρούνται ναυτία, εμετός, ανορεξία, διάρροια, κεφαλαλγία, ημικρανία, υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πόνος στο στήθος, θρομβοφλεβίτιδα, διαταραχές στον μεταβολισμό υδατανθράκων, διαταραχές στις ηπατικές λειτουργίες μέχρι χολοστατικό ίκτερο, αλλεργικά εξανθήματα, διαταραχές στην έμμηνο ρύση, επαναδραστηριοποίηση ενδομητρίτιδας, φωτοευαισθησία, πορφυρία, υπερασβεστιαιμία, κατάθλιψη και νευροοφθαλμικές διαταραχές.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα: Τα οιστρογόνα ενισχύουν τη δράση των αντιπηκτικών και των αντιδιαβητικών δισκίων, των ανταγωνιστών του φυλικού οξέος και την αντιφλεγμονώδη δράση της υδροκορτιζόνης. Αντίθετα, μειώνουν την αποτελεσματικότητα των αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων. Η μεπροβαμάτη, η φαινοβαρβιτάλη και η ριφαμπικίνη, μειώνουν ή αναστέλλουν τη δραστικότητα των οιστρογόνων.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση καθώς και σε παρατεταμένη χορήγηση, υπάρχει κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου. Σε γυναίκες με ινοκυστική νόσο, παθολογική μαστογραφία ή με οικογενειακό περιστατικό καρκίνου του μαστού, υπάρχει κίνδυνος καρκίνου του μαστού. Τέλος, απαιτείται προσοχή σε διαβητικούς, σε άτομα με αναμνηστικό βρογχικού άσθματος, επιληψίας, ημικρανίας, καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας, ενδομητρίωσης και σε άτομα με υπερασβεστιαιμία.

**1) Οιστριόλη - Oestriol**

Είναι η οίστρα-1.3.5 (10)-τριεν-3,16α,17β-τριόλη. Είναι προϊόν αποικοδόμησης της οιστραδιόλης, λαμβάνεται δε από αυτήν με αφυδάτωση και πιο πέρα επίδραση με υπεροξείδιο του υδρογόνου παρουσία Fe.

Απεκκρίνεται από τα ούρα, απ'όπου και αποχωρίζεται με την οιστρόνη και την οιστραδιόλη. Διεγείρει τον τράχηλο της μήτρας και τις κολπικές εκκρίσεις κατά την αναπαραγωγή, ακόμα και σε χαμηλές δόσεις (1-2 mg/ημέρα) και συνεπώς ενδείκνυται σε γυναίκες ασθενείς που βρίσκονται στην κλιμακτήριο με κνησμό στα έξω γεννητικά όργανα. Τα αποτελέσματά της στο ενδομήτριο είναι εξαιρετικά ασθενή: η γονιμοποίηση μόλις που αναγνωρίζεται σε δόση 20 mg/ημέρα, έτσι υπάρχουν ανόμοιες διαταραχές στον κύκλο και στην αποκόλληση αίματος σε άτομα που βρίσκονται κάτω από αυτή τη θεραπεία.56 άτομα, από τα οποία τα 54 ήταν γυναίκες και τα 2 άνδρες, πήραν οιστριόλη σε ημερήσια δόση 1-2 mg, ανεξάρτητα από τις ημέρες του κύκλου. Μετά από θεραπεία τριών μηνών, τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά σε ποσοστό 62%, μορφές ακμής με υπάρχουσα φλεγμονή και μορφές ακμής που εμφανίζουν παροξυσμό λίγο πριν την έμμηνο ρύση, προς το παρόν δείχνουν μεγαλύτερη βελτίωση. Σε μερικές περιπτώσεις ήταν δυνατό να διατηρηθεί η επιτυχία αυτή ακόμη και μετά από ελάττωση της δόσης σε 2 mg την ημέρα, 10 ημέρες πριν την περίοδο. Οι δευτερεύουσες αντιδράσεις -αναστολή εμφάνισης της έμμηνης ρύσης και αίσθηση πρηξίματος στο στήθος- ήταν εξαιρετικά χαμηλές. Μια βελτίωση της φυσικής διάθεσης που παρατηρήθηκε σε μερικούς θεωρήθηκε σαν μια θετική δευτερεύουσα δράση.

**2) Συζευγμένα οιστρογόνα (conjugated oestrogens).**

Τα συζευγμένα οιστρογόνα είναι μίγμα των μετά Νa αλάτων των θειικών εστέρων οιστρογόνων ουσιών, κυρίως της οιστρόνης και της εκουιλίνης. Η εκουιλίνη βρίσκεται με την οιστρόνη στα ούρα εγκύων γυναικών. Διαφέρει δε από την οιστρόνη στο ότι έχει διπλό δεσμό στον δακτύλιο Β, στη θέση 7,8. Εχει οιστρογόνες ιδιότητες και μικρή δράση στο ενδομήτριο.

Η περιεκτικότητα του σκευάσματος στο μετά Νa άλας του θειικού εστέρα της οιστρόνης πρέπει να είναι 50-65% και στο αντίστοιχο άλας της εκουιλίνης 20-35%.

Η αμερικανική φαρμακοποιία (ΧVIII) περιγράφει εκτός από τα συζευγμένα οιστρογόνα (conjugated estrogens) και τα παρακάτω σκευάσματα: α) conjugated estrogens for injection, που είναι στείρο διάλυμα του προηγούμενου μίγματος μέσα σε κατάλληλο ρυθμιστικό υγρό β) conjugated estrogens tablets, που είναι δισκία περιέχοντα συζευγμένα οιστρογόνα και γ) esterified estrogens & esterified estrogens tablets, που είναι μίγμα εστεροποιημένων οιστρογόνων, κύρια οιστρόνης του οποίου η περιεκτικότητα στο μετά νατρίου άλας της οιστρόνης πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 75% και 85% και στο αντίστοιχο άλας της εκουιλίνης μεταξύ 6,5% και 15% και δισκία που περιέχουν το παραπάνω μίγμα Σε θεραπείες με δόση 1-4 δισκία των 125 mg την ημέρα από την 5η έως την 23η ημέρα του κύκλου, σε σύνολο 137 ασθενών παρατηρήθηκαν πολύ καλά αποτελέσματα σε ποσοστό 47,6%, ενώ καλά αποτελέσματα σε ποσοστό 38,7% Παρατηρήθηκαν δε μόνο λίγες περιπτώσεις με έντονη και παρατεταμένη έμμηνη ρύση και προεμμηνορυσιακές κηλίδες, ενώ αντίθετα βελτιώθηκαν περιπτώσεις δυσμηνόρροιας και προεμμηνορυσιακές ψυχολογικές καταπτώσεις. Σε άτομα που χορηγήθηκαν μεγαλύτερες δόσεις μόνο κατά την περίοδο της ωορρηξίας, παρατηρήθηκαν το ίδιο καλά αποτελέσματα, χωρίς αναστολή της ωορρηξίας και χωρίς διαταραχές του κύκλου.

Η οιστραδιόλη είναι η οιστρα-1,3,5 (10)-τριεν-3,17β-διόλη και θεωρείται η πραγματική οιστρογόνος ορμόνη.

Η αιθυνυλ-οιστραδιόλη είναι η 17-νορ-17α-πρεγνα-1,3,5 (10)-τριεν-20-υν-3,17-διόλη και είναι συνθετικό παράγωγο της οιστραδιόλης, δηλαδή οιστραδιόλη που φέρει στη θέση 17α αιθυνύλιο. Η εισαγωγή της αιθυνυλικής ομάδας στο μόριο της οιστραδιόλης έχει σαν συνέπεια την αύξηση της δραστικότητάς της και τη δυνατότητα χορήγησής της από το στόμα.

Τόσο η οιστραδιόλη όσο και το ημισυνθετικό της παράγωγο, η αιθυνυλ-οιστραδιόλη, είναι τα πιο ισχυρά οιστρογόνα.

Το θεραπευτικό σχήμα που προτείνεται είναι λήψη 0,02 mg αιθυνυλοιστραδιόλης από το στόμα, αρχικά σε γυναίκες και κατόπιν σε άνδρες, ή ένεση 10 mg βαλεριανικής οιστραδιόλης σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων μετά την περίοδο ή στο μέσον του κύκλου. Τα αποτελέσματα αυτού του τρόπου θεραπείας είναι πιο ικανοποιητικά από εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν οιστριόλη και συζευγμένα οιστρογόνα και μάλιστα πολύ καλά αποτελέσματα είχαμε σε ποσοστό 67% και καλά αποτελέσματα σε ποσοστό 23%

Εάν λάβουμε υπ' όψη μας πως ο φυσιολογικός βαθμός έκκρισης των ωοθηκικών οιστρογόνων κατά τη διάρκεια του κύκλου είναι 4-8 mg, τότε η δόση που χορηγείται είναι σχετικά μεγάλη, επομένως και ο αριθμός των δευτερευουσών δράσεων μεγαλύτερος. Σε 634 ασθενείς παρατηρήθηκαν διαταραχές του κύκλου σε ποσοστό 17%, ενώ σε ποσοστό 0,5% παρατηρήθηκε απόξεση λόγω εμφάνισης αίματος.

Θεραπεία με αιθυνυλ-οιστραδιόλη που χορηγήθηκε σε 369 άνδρες, εμφάνισε γυναικομαστία σε 12 απ' αυτούς, ποσοστό που θεωρήθηκε ασήμαντο σε σχέση με τα θεραπευτικά αποτελέσματα.

* + - 1. Αντισυλληπτικά.

Πριν αρχίσουμε να αναπτύσσουμε τα αντισυλληπτικά και τον τρόπο δράσης τους σε ακνεικούς ασθενείς, θα αναπτύξουμε τη δράση της προγεστερόνης που είναι ένα από τα συστατικά των αντισυλληπτικών.

Η φυσική προγεστερόνη εκκρίνεται κυρίως από το ωχρό σωμάτιο κατά τη δεύτερη φάση του κύκλου και δρα στους ευαισθητοποιημένους από τα οιστρογόνα ιστούς, τροποποιώντας τη δράση τους. Μαζί με τα οιστρογόνα συμβάλλει στην προαγωγή βασικών λειτουργιών αναπαραγωγής. Παραγωγή προγεστερόνης γίνεται ακόμα στον πλακούντα, τον φλοιό των επινεφριδίων και τους όρχεις. Στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται τα συνθετικά παράγωγα της προγεστερόνης και τα 19-νορ-παράγωγα της τεστοστερόνης, τα οποία έχουν επίσης ανδρογόνους ιδιότητες. Στον οργανισμό τα προγεστερονοειδή μετατρέπονται σε οιστρογόνα και τεστοστερόνη, γεγονός που ερμηνεύει μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Ενδείκνυνται στη δευτεροπαθή αμηνόρροια (αφού αποκλεισθεί η κύηση), στην ενδομητρίωση, στην καλοήθη ινοκυστική μαστοπάθεια και τις λειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας, ενώ σε συνδυασμό με οιστρογόνα για αντισύλληψη. Σε μεγάλες δόσεις χορηγούνται σε επιλεγμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και ενδομητρίωσης. Αντενδείκνυνται στη θρομβοφλεβίτιδα ή σε ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, σε βαριά ηπατική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, σε γνωστό ή ύποπτο καρκίνωμα μαστού ή γεννητικών οργάνων, σε μητρορραγία άγνωστης αιτιολογίας, σε αυτόματη έκτρωση, σε θηλασμό, υπέρταση και υπερασβεστιαιμία από οστικές μεταστάσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, εμετοί, κατάθλιψη, μεταβολή του libido διαταραχές του κύκλου, αμηνόρροια, οίδημα, αύξηση του βάρους και σπάνια ελάττωση, χολοστατικό ίκτερο, αλλεργικά εξανθήματα, γαλακτόρροια, θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Αλληλεπιδράσεις: Με αντιεπιληπτικά και φαινυλοβουταζόνη μειώνεται η δραστικότητά τους. Τα συνήθη προγεστερονοειδή που χρησιμοποιούνται είναι η δευδροπρογεστερόνη, η οξεική μεδροξυπρογεστερόνη, η οξεική μεγεστρόλη, η νοραιθιστερόνη, η εξανοική υδροξυπρογεστερόνη.

Τα προγεστερονοειδή χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: 1) στα παράγωγα της προγεστερόνης και 2) στα παράγωγα της τεστοστερόνης και 19-νορ-τεστοστερόνης.

1. Τα παράγωγα της προγεστερόνης είναι:

α) Οι αιθέρες της προγεστερόνης, δραστικοί από το στόμα λόγω της παρασκευής αιθέρων ενολικής μορφής στη θέση -3, που είναι:

α1) το Quingestron είναι η 3-(κυκλοπεντυλομυ)-πρεγνα-3,5-διεν-20-όνη, ή ο κυκλοπεντυλαιθέρας της ενολικής μορφής της προγεστερόνης.

α2) η 17α-υδροξυπρογεστερόνη είναι η 17-υδροξυπρεγν-4-εν-3,20-διόνη.

β) Οι εστέρες και οι αιθέρες της 17α-υδροξυπρογεστερόνης.

β1) 17α-Hydroxyprogesterone Caproate, Prolution depot είναι ο καπροικός ή, αλλιώς, ο εξανοικός εστέρας της 17α-υδροξυπρογεστερόνης.

γ) Τα παράγωγα της υδροξυπρογεστερόνης, τα οποία παρασκευάσθηκαν με σκοπό την αύξηση των προγεσταγόνων ιδιοτήτων. Έτσι, η εισαγωγή σαν υποκαταστάτες στη θέση -6α με ένα άτομo Cl ή με μεθύλιο, αυξάνει την προγεσταγόνο δράση. Η εισαγωγή ενός επιπλέον διπλού δεσμού στη θέση -6,7 έχει σαν συνέπεια την πιο πέρα αύξηση της προγεσταγόνου ιδιότητας και από του στόματος δράση. Αυτά είναι τα παρακάτω:

γ1) Medroxyprogesterone, είναι η 17α-υδροξυ-6α-μεθυλοπρεγν-4-εν-3,20-διόνη.

γ2) Megestrol, είναι η 17α-υδροξυ-6-μεθυλοπρεγνα-4,6-διεν-3,20-διόνη.

γ3) Chlormadinone acecate, είναι ο ολικός εστέρας της 6-χλωρο-17 υδροξυπρεγνα-4,6-διεν-3,20-διόνης.

2) Τα παράγωγα της τεστοστερόνης με προγεσταγόνες ιδιότητες: Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει σε αυτά που περιέχουν στη θέση 17α αιθυνύλιο (CΞCH).

α) Παράγωγα τεστοστερόνης:

α1) Αιθυνυλοτεστοστερόνη, prolution C είναι η 17α-αιθυνυλοτεστοστερόνη, ή η 17-υδροξυ-17α-πρεγν-4-εν-20-υν-3-όνη.

α2) Dimethisterone, είναι η 6α-μεθυλο-17-(1-προπυνυλο)-τεστοστερόνη.

β) Παράγωγα της 19-νορ-τεστοστερόνης:

β1) Norethadrone, είναι η 17β-υδροξυ-17-μεθυλοιστρ-4-εν-2-όνη.

β2) Norethidrone, Primolut N, είναι η 19-νορ-17α-αιθυνυλο-τεστοστερόνη.

β3) Norethynodrel,

β4) Ethynerone, είναι η 21-χλωρο-17-υδροξυ-19-νορ-17α-πρεγνα-4,9-διεν 20-υν-3-όνη.

β5) Lynestrenol, είναι η 17α-αιθυνυλοιστρ-4-εν-17β-όλη.

β6) Allyllestrenol, Gestanon, είναι η 17-αλλυλοιστρ-4-εν-17β-όλη.

β7) Norgestrel, είναι η (+)-13-αιθυλο-17-υδροξυ-18,19-δινορ-17α-πρεγν-4 εν-20-υν-3-όνη.

β8) Norgestienone, είναι η 17α-αιθυνυλο-17-υδροξυ-4,9,11-οιστρατριεν-3-όνη.

##### Τα από του στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (oral contraceptives).

Πολλοί ερευνητές προτιμούν την κυκλική προγεστερονοειδή θεραπεία της ακμής στη μορφή των από του στόματος λαμβανομένων αντισυλληπτικών σε σχέση με τη θεραπεία μόνο με οιστρογόνα, μιας και οι διαταραχές του κύκλου και η εμφάνιση αίματος είναι ανεπιθύμητες. Αυτά έχουν ένα επιπλέον πλεονέκτημα, είναι κατάλληλα για γυναίκες ασθενείς με κοινή ακμή και ταυτόχρονη επιθυμία για αντισύλληψη.

Εκτός από τα καλούμενα "mini pills" δισκία τα οποία περιέχουν μόνο προγεστερόνη, τα από του στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά περιέχουν συνδυασμό οιστρογόνων και προγεστερόνης και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: α) σταθερής σύνθεσης, στα οποία το μίγμα οιστρογόνου και προγεστεροειδούς είναι το ίδιο σε όλα τα δισκία και β) τα διαδοχικής σύνθεσης, στα οποία τα 5-11 πρώτα δισκία περιέχουν μόνο οιστρογόνο και τα υπόλοιπα μίγμα οιστρογόνου και προγεστερονοειδούς. Τα τελευταία και ιδιαίτερα οι συνδυασμοί τους- παρασκευάσθηκαν για να μπορέσουν να μιμηθούν όσο ήταν δυνατόν την ορμονική κατάσταση ενός φυσιολογικού κύκλου του οργανισμού.

Πριν εξετασθεί ο τρόπος δράσης των αντισυλληπτικών στη θεραπεία της ακμής, θα πρέπει να εξηγηθεί η συστηματική βιολογική τους δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

##### Συστηματική βιολογική δράση των αντισυλληπτικών.

Ο συνδυασμός οιστρογόνου και προγεστερονοειδούς προσδίδει στο δισκίο της σταθερής σύνθεσης ιδιότητες που προέρχονται και από τις δύο ουσίες, είτε ανεξάρτητα, είτε συνεργικά, είτε ανταγωνιστικά.

α) Δισκία που χορηγούνται στη δεύτερη φάση του κύκλου διατηρούν την προγεστερονική δράση στο ενδομήτριο, προκαλώντας έτσι εκκριτικές αλλοιώσεις στα κύτταρα και ευνοώντας την εμφύτευση

β) Δισκία που εμφανίζουν οιστρογονική δράση λόγω του οιστρογόνου που περιέχεται, η παρουσία όμως του προγεστερονοειδούς αλλοιώνει την οιστρογονική επίδραση

γ) Δισκία που προκαλούν αναστολή των γοναδοτροπινών. Το προγεστερονοειδές αναστέλλει κατά προτίμηση την εκκριτική αιχμή της LH ενώ το οιστρογόνο την έκκριση της FSH. Η αναστολή των γοναδοτροπινών φθάνει δε σε πλήρη εξαφάνιση αυτών.

Η συνισταμένη των παραπάνω δράσεων στον υποθαλαμο-υποφυσεο ωοθηκικό άξονα που προκύπτει από τη χορήγηση των δισκίων, είτε από τις αρχές του κύκλου και για διάστημα 20-22 ημερών, είτε για μακρύ χρονικό διάστημα, είναι: α) η αναστολή της έκκρισης των εκλυτικών υποθαλαμικών παραγόντων, που έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης γοναδοτροπινών β) η πλήρης αναστολή της ωοθηκικής λειτουργίας (δεν παρατηρείται ωρίμανση ωοθηλακίων και έκκριση ωοθηκικών ορμονών) και γ) τα γεννητικά όργανα (μήτρα, κόλπος) και ο οργανισμός δεν δέχονται την κυκλική επίδραση των ενδογενών γεννητικών ορμονών, αλλά μόνο τη δράση των στεροειδών του δισκίου.

##### Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες, μικρής ή μεγάλης έντασης, οι περισσότερες από τις οποίες υπενθυμίζουν ενοχλήματα εγκυμοσύνης. Μεταξύ αυτών, τρεις καταστάσεις έχουν σοβαρό αντίκτυπο: η εμφάνιση ικτέρου, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και το ενδεχόμενο καρκινογένεσης.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, τάση για έμετο, πόνοι στο στομάχι, κωλικοί, αίσθημα διάτασης) είναι συχνές, ιδιαίτερα κατά τη λήψη των πρώτων δισκίων και κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων. Η δυσανεξία στο φάρμακο περνάει συνήθως με την πάροδο του χρόνου ή με αλλαγή αντισυλληπτικού. Συνιστάται η λήψη δισκίου με φαγητό ή γάλα.

Συχνά παρατηρούνται ίλιγγοι, ζάλες, κεφαλαλγίες που ελαττώνονται με τον χρόνο όπως και οι γαστρεντερικές διαταραχές. Η ευαισθησία των μαστών, η μασταλγία και η αύξηση του όγκου τους δεν είναι σπάνια. Είναι δυνατό να παρατηρηθούν διαταραχές στην περίοδο με τη μορφή της ελάττωσης του ποσού και τη διάρκειά της, με την εμφάνιση ενδιάμεσων αιμορραγιών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρατηρούνται ακόμα χλόασμα προσώπου, ιδιαίτερα σε μελαχροινά άτομα, οίδημα λόγω κατακράτησης υγρών, μυικές συσπάσεις κνημών και ελαφρά υπερτρίχωση. Τέλος, αύξηση του βάρους σε ποσοστό 10% που οφείλεται σε αύξηση της όρεξης λόγω της μικρής αναβολικής δράσης του δισκίου, δυσμενείς αλλαγές στην ψυχική διάθεση και αίσθημα κόπωσης.

Τα αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα για τη θεραπεία της ακμής περιέχουν σαν οιστρογόνα την αιθυνιλοοι-στραδιόλη ή τη μεστρανόλη, τα οποία έχουν απαράλλακτο ίδιο, καθαρά από τη δόση εξαρτώμενα αποτελέσματα στο δέρμα. Τα συνθετικά προγεσταγόνα που περιέχονται μπορούν να ασκήσουν πολλά και ποικίλα αποτελέσματα στο δέρμα που εξαρτώνται από τις δόσεις και τα οποία μπορεί να είναι θαυματουργά ακόμη και σε χαμηλές δόσεις στις ευαίσθητες γυναίκες ασθενείς. Ιδιαίτερα η 19-νορ-τεστοστερόνη και τα παράγωγά της, έχουν ανδρογεννητικό επιμέρους αποτέλεσμα.

Τα καλά αποτελέσματα στη θεραπεία της ακμής που μπορούν να παρατηρηθούν με τη χορήγηση αντισυλληπτικών διαδοχικής σύνθεσης, αποδίδονται στην επικράτηση των αποτελεσμάτων των οιστρογόνων και στην κεντρική καταστολή της ωορρηξίας με την αύξηση της έκκρισης της προγεστερόνης και την παραγωγή ωοθηκικών ανδρογόνων. Για παράδειγμα, η ελάττωση της τεστοστερόνης και της ανδροστενδιόνης έχει κατορθωθεί με ουσίες που παρεμποδίζουν την ωορρηξία και που περιέχουν 19-νορ-τεστοστερόνη.

Ο Kummel έκανε πειράματα σε ασθενείς από ακμή με από του στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά που περιείχαν 0,05 mg αιθυνυλοοιστραδιόλη και 4 mg νοραιθυστερόνη. Οι Strauss και Pochi έχουν αναφέρει καταπληκτικά αποτελέσματα με χορήγηση συνδυασμού αιθυνιλοοιστραδιόλης ή μεστρανόλης και norethinodrel, ίδια με αυτά των παραγώγων της τεστοστερόνης.

Ακόμα, αυτά ελαττώνουν την παραγωγή των λιπιδίων του δέρματος, αν και πολλές φορές στην αρχή της θεραπείας και κατά τη διάρκεια τω δύο πρώτων μηνών παρατηρείται μικρή αύξηση της παραγωγής. Επειδή η δόση των 0,1-0,15 mg οιστρογόνων είναι εξαιρετικά μεγάλη, ιδιαίτερα όταν κάποιος σκεφθεί και τον κίνδυνο της θρομβοφλεβίτιδας, γι αυτό πρέπει να χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικά με δόση αιθυνυλοοιστραδιόλης μικρότερη από 50 mg.

Αυτή η απαιτούμενη ελάττωση της δόσης των οιστρογόνων είναι ένα πασιφανές μειονέκτημα στη θεραπεία της ακμής στους ευαίσθητους στις δευτερεύουσες ανδρογεννητικές δράσεις της προγεστερόνης και μπορεί να καταργηθεί η αναχαίτιση των σμηγματογόνων αδένων που προκαλείται από τα οιστρογόνα και ακόμη να προκαλέσουν αύξηση της ενέργειας των σμηγματογόνων αδένων, προαγωγή και έξαρση της ακμής.

**Προσοχή στην από του στόματος χορήγηση αντισυλληπτικών.**

Πριν από την έναρξη της θεραπείας:

1) Αποκλεισμός των αντενδείξεων, με προσεκτική λήψη ιστορικού και γενική ιατρική εξέταση.

2) Σχολαστικός έλεγχος της κληρονομικότητας, εξέταση του τραχήλου της μήτρας με μητροσκόπιο και κυτταρολογικό έλεγχο του επιχρίσματος του τραχήλου.

3) Ελεγχος των αναπνοών.

4) Ουρολογικός έλεγχος για σάκχαρο.

5) Μέτρηση της πίεσης του αίματος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

(διαρκείας 6 μηνών):

1) Σχολαστικός έλεγχος της κληρονομικότητας.

2) Ελεγχος των αναπνοών.

3) Ουρολογικός έλεγχος για σάκχαρο.

4) Ελεγχος της πίεσης του αίματος (διάρκειας 12 μηνών).

(διάρκειας 12 μηνών):

1) Κυτταρολογικός έλεγχος του επιχρίσματος του τραχήλου της μήτρας

2) Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας στην περίπτωση υποψίας ηπατικής καταστροφής.

Οι αντενδείξεις είναι:

1) Ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

2) Δρεπανοκυτταρική αναιμία.

3) Ορμονοεξαρτώμενος κακοήθης όγκος.

4) Εγκυμοσύνη.

5) Αναπτυσσόμενη ηπατική καταστροφή.

6) Οξείες ηπατικές μολύνσεις

7) Ιστορικό ικτέρου εγκυμοσύνης

8) Περιστατικά ημικρανίας ή διαταραγμένης όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ειδική επίβλεψη απαιτείται σε:

1) Ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας

2) Κιρσούς

3) Επιληψία

4) Ινομύωμα της μήτρας

5) Διαβήτη

6) Τέτανο

7) Πορφυρία

8) Υπέρταση σε καρδιακή νόσο.

Πρέπει, για μια ακόμη φορά, να υπενθυμισθεί πως η ακμή μπορεί να χειροτερεύσει αμέσως με την έναρξη της θεραπείας με μερικά οιστρογόνα και με τους συνδυασμούς οιστρογόνων-προγεστερόνης και έτσι τα αποτελέσματα πρέπει να αναμένονται μόνο μετά από τρεις μήνες θεραπείας.

* + - 1. Αντιανδρογόνα.

##### Εισαγωγή.

Ακόμα και οι συσκευασίες που περιέχουν megestrol acecate ή chlormadinone acecate σαν συστατικά προγεστερόνης και έχουν ασθενή αντιανδρογονική δράση, έχει αποδειχθεί ότι έχουν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα στη θεραπεία της ακμής. Όμως, η χορήγηση αυτών των δύο παραγώγων της προγεστερόνης έχει προσωρινά διακοπεί, γιατί παρατηρήθηκε ανάπτυξη των μαζικών αδένων κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας σε κυνηγετικά σκυλιά. Όγκοι τέτοιου είδους -οι οποίοι είναι η βάση για να αναπτυχθούν υπερπλασίες σε ολόκληρους τους μαζικούς αδένες σε ζώα και σε ανθρώπους- μπορεί να προέλθουν τόσο από τη χρήση προγεστερόνης όσο και από τους εστέρες της 17α-υδροξυπρογεστερόνης, που είναι πιο ισχυρά προγεσταγόνα απ' ό,τι τα παράγωγα της σειράς της 19-νορ-τεστοστερόνης.

Από τα προγεστερονοειδή που αναφέρθηκαν, αυτά που έχουν αντιανδρογονική δράση είναι η 17α-υδροξυπρογεστερόνη, η cyproterone acecate την οποία συνέθεσε ο Wiechert το 1961 και η οποία σήμερα θεωρείται σαν το κλασσικό αντιανδρογόνο. Το 1966 ο Neumann και ο Elyer παρατήρησαν μια σημαντική ελάττωση του μεγέθους των σμηγματογόνων αδένων, ενώ το 1967 οι Archibal και Shuster απέδειξαν πως υπάρχει σημαντική ελάττωση της παραγωγής σμήγματος μετά από συστηματική θεραπεία με cyproterone acecate.

Εκτός από την περιφερειακή αντιανδρογονική δράση της cyproterone και της cyproterone acecate, οι δύο αυτές ουσίες έχουν προγεστερονοειδή και αντιγοναδοτρόπο δράση.

Ο συνδυασμός των προγεστερονοειδών με τα αντιανδρογονικά και αντιγoναδοτρόπων αποτελεσμάτων της cyproterone και cyproterone acecate έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην κλινική χρήση των αντιανδρογόνων, διότι παρόλο που το καθαρό αντιανδρογόνο αναχαιτίζει τα αποτελέσματα των ενδογενών ανδρογόνων, οι μηχανισμοί στον οργανισμό είναι σε θέση να επιφέρουν ένταση της παραγωγής ανδρογόνων μέσω της διέγερσης των γοναδοτροπινών.

Αυτή η θέση είναι η απάντηση στη χρήση ενός αντιανδρογόνου του τύπου cyproterone acecate, μια και η παραγωγή γοναδοτροπινών ανταγωνίζεται τα προγεστερονοειδή αποτελέσματα.

Για να αποφευχθούν οι σχεδόν αναπόφευκτες διαταραχές του κύκλου, αποφασίσθηκε να χορηγηθεί η cyproterone acecate σε συνδυασμό με αιθυνυλοοιστραδιόλη, σαν ένα από του στόματος λαμβανόμενο αντισυλληπτικό, για ένα αποτέλεσμα όπου: α) η θεραπευτική αναχαίτιση της παραγωγής σμήγματος από τα αντιανδρογόνα είναι μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται όταν χορηγούνται οιστρογόνα και β) η αναχαίτιση της ωορρηξίας είναι πιο ικανοποιητική λόγω έλλειψης έκκρισης ωοθηκικών ανδρογόνων και προγεστερόνης.

Ο Hammerstein συνέστησε την παρακάτω θεραπεία: 100 mg cyproterone acecate την ημέρα για 10 ημέρες μαζί με 0,04-0,06 mg αιθυνυλοοιστραδιόλη την ημέρα για 21 ημέρες (βλ.Σχ.1).

Χρησιμοποιώντας αυτή τη δόση, πολλοί ερευνητές παρατήρησαν ευκρινή υποχώρηση της έκκρισης του σμήγματος απ'όπου και μια βελτίωση της ακμής. Σημειώθηκαν όμως σημεία ανδρογεννητισμού, π.χ. υπερτρίχωση, μετά από διάρκεια θεραπείας 6-9 μηνών.

Μετά από παρατεταμένη περίοδο χρήσης, ενώ τα προγεστερονοειδή αποτελέσματα σε αυτές τις ψηλές δόσεις οδηγούν σε διαταραχές του κύκλου, μετά τη διακοπή της θεραπείας έχουν αναφερθεί περιστατικά με χάσιμο της libido, σημάδια κούρασης και αμηνόρροιας. Το ισχυρό αντιανδρογονικό αποτέλεσμα μπορεί περιστασιακά να οδηγήσει σε ξηρότητα του δέρματος λόγω της αναχαίτισης της παραγωγής σμήγματος.

Τα σκευάσματα που παρασκευάσθηκαν και κυκλοφορούν και που βασίζονται στα παραπάνω, περιέχουν 21 δισκία όπου το καθένα αποτελείται από 2 mg cyproterone acecate σε συνδυασμό με 50 mg αιθυνυλοοιστραδιόλης σε ημερολογιακό πακέτο. Όπως και τα από του στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά, έτσι και αυτά τα σκευάσματα λαμβάνονται από την 5η έως την 25η ημέρα του κύκλου και το επόμενο πακέτο αρχίζει μετά από διακοπή 7 ημερών, κατά τη διάρκεια της οποίας εμφανίζεται περίοδος.

Πειράματα που έγιναν σε 1350 γυναίκες με πάνω από 12.800 κύκλους, απέδειξαν ότι η χορήγησή τους ήταν ένα αξιόπιστο αντισυλληπτικό. Μελέτες στις εξετάσεις αίματος απεκάλυψαν μικρές αλλαγές, π.χ. μια αύξηση στα τριγλυκερίδια, αύξηση στην ινσουλίνη του πλάσματος, αύξηση της κορτιζόλης του πλάσματος και αύξηση στις γλοβουλίνες του πλάσματος, που αντιστοιχούν σε αυτές που εμφανίζονται μετά από λήψη αντισυλληπτικών από το στόμα.

##### Κλινικο-θεραπευτικές μελέτες.

Ασθενείς.

Σε 80 γυναίκες με κοινή ακμή και κυστική ακμή έγινε περιποίηση με τον παραπάνω συνδυασμό της cyproterone acecate και της αιθυνυλοοιστραδιόλης για 6 μήνες και υποβλήθηκαν σε κανονικές δερματολογικές και γυναικολογικές εξετάσεις. Η ηλικία των ασθενών ήταν μεταξύ 16 και 39 ετών, με μέσον όρο ηλικίας τα 23,5 έτη. Η ακμή είχε πρώτα εμφανισθεί μεταξύ των ηλικιών 11 και 33, με μέσον όρο τα 16,5 έτη και η διάρκεια της ασθένειας ήταν 1,5-21 έτη, με μέσον όρο τα 7,3 έτη.

Τα άτομα που μελετήθηκαν διαλέχθηκαν από ασθενείς που παρουσίαζαν κλινικά ακμή με αρχικές κυστικές βλάβες και παροξυσμό της ασθένειας πριν την περίοδο. Οι περιπτώσεις περιελάμβαναν σπάνιους κυστικούς τύπους ακμής που μελετήθηκαν για μερικά χρόνια, στο ιστορικό των οποίων -π.χ. προεμμηνορρυσιακός παροξυσμός βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, βελτίωση ή παροξυσμός κάτω από προηγούμενη λήψη αντισυλλυπτικών, κλπ- υποδηλώθηκε ορμονική επιρροή.

Εξετάσεις και θεραπεία.

Η δριμύτητα της κλινικής εικόνας εκτιμήθηκε πριν την έναρξη της θεραπείας με την ταξινόμηση των Plewing και Kligmaη. Η διανομή έγινε ως εξής:

πρώτος βαθμός............. 5 περιπτώσεις

δεύτερος βαθμός.......... 22 -//-

τρίτος βαθμός........ .... 46 -//-

τέταρτος βαθμός........... 7 -//-

Όλες οι ασθενείς έκαναν γυναικολογικές εξετάσεις και με σύγκριση με τον υποδειγματικό κύκλο έγινε έλεγχος των 17-ΚS και των OHCS στα ούρα 24/ώρου, με τη μέθοδο των Αpplebey -Norymbroski και έλεγχος της τεστοστερόνης του ορού με τη μέθοδο των ραδιοισοτόπων, σε 36 ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας (οι φυσιολογικές τιμές των 17-ΚS των ούρων σε ώριμες γυναίκες είναι μεταξύ 4.0 και 17.0 mg/24 ώρες και της τεστοστερόνης του ορού 0,13-0,55 mg/ml oρού).

Οι τιμές των 17-KS και OHCS μόνο σε τρία άτομα βρέθηκαν κοντά στο ανώτερο επιτρεπτό όριο, σε 9 άτομα βρέθηκαν οριακές τιμές στην τεστοστερόνη του ορού και σε 4 άτομα αυξημένες τιμές.

Όλοι οι ασθενείς πήραν συνδυασμό cyproterone acecate και αιθυνυλοοιστραδιόλης και το σχήμα της θεραπείας έγινε όπως περιγράφτηκε παραπάνω. Η μόνη περιποίηση που συνεργαζόταν με την παραπάνω ήταν εξωτερική θεραπεία (π.χ. καθαρισμός προσώπου με γαλάκτωμα και λοσιόν, χρησιμοποίηση κρεμών και αλοιφών).

Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν τα παρακάτω:

++ = πολύ καλά = σχεδόν πλήρης θεραπεία της ακμής

+ = καλά = ελάττωση φλεγμονωδών αλλοιώσεων στο 50%

+ = μέτρια = μικρή ελάττωση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων

0 = κανένα αποτέλεσμα

Κλινικά κατορθώθηκε ευκρινής μείωση του σμήγματος του δέρματος και του τριχωτού της κεφαλής και βελτίωση της ακμής στην πλειοψηφία των ασθενών. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα μετά από περίοδο θεραπείας 6 μηνών εκτιμήθηκαν σαν πολύ καλά σε 49 ασθενείς, καλά σε 14 ασθενείς και μέτρια σε 7 ασθενείς, ενώ 10 ασθενείς παρέμειναν χωρίς θεραπεία.

Ένα σαφώς θετικό αποτέλεσμα, το οποίο ήταν διανεμημένο εξίσου μεταξύ των διαφορετικών βαθμών ακμής, διαπιστώθηκε σε σύνολο 63 περιπτώσεων. Παρατηρώντας με προσοχή την θεραπευτική απάντηση σε σχέση με την κλινική εικόνα, η θεραπεία ήταν αξιοσημείωτα λιγότερο επιτυχής στις περιπτώσεις της ακμής όπου επικρατούσαν οι φαγέσωρες. Αντίθετα, πολύ καλά αποτελέσματα σημειώθηκαν σε περιπτώσεις ακμής και μάλιστα στα άτομα εκείνα που παρουσίαζαν παροξυσμούς της ακμής πριν την περίοδο.

Ένα ειδικότερο επιβλητικό εύρημα σε μια ομάδα 12 ασθενών είναι ότι οι 12 ασθενείς που υπέφεραν από σπάνια είδη ακμής και είχαν ανυψωμένη την οριακή γραμμή των τιμών της τεστοστερόνης του ορού, αφού υποβλήθηκαν σε θεραπεία για πολλά χρόνια φαίνεται ότι αποκρίθηκαν καλά στη θεραπεία, αν γίνει συσχέτιση της ελάττωσης των τιμών της τεστοστερόνης του ορού με τις φυσιολογικές τιμές.

Οι διαφορετικοί βαθμοί επιτυχίας που αναφέρονται από άλλους ερευνητές και φθάνουν με επιτυχία σε πλήρη ίαση σε ποσοστό 96% των περιπτώσεων, σαν αποτέλεσμα της δόσης που προαναφέρθηκε, πιθανά να οφείλεται στις διαφορές των ασθενών που διαλέχτηκαν, π.χ. μπορεί οι ασθενείς αυτοί να μην ζητούσαν φαρμακευτική θεραπεία για την ακμή αλλά να επιθυμούσαν ένα πετυχημένο σχήμα αντισύλληψης.

Οι κύκλοι της περιόδου ελέγχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cyproterone acecate και αιθυνυλοοιστραδιόλη και βρέθηκαν ότι είναι ικανοποιητικοί. Το διάστημα μεταξύ δύο περιόδων ήταν κατά μέσον όρο 28 ημέρες, με πολύ μικρές παρεκτροπές. Δεν παρατηρήθηκαν αιμορραγίες. Σε σύνολο 10.667 κύκλων περιόδου γυναικών -μη λαμβάνοντας υπ' όψη τα πιθανά λάθη και το βεβαρημένο ιστορικό- βρέθηκαν τα παρακάτω:

-εμφάνιση κηλίδας αίματος σε ποσοστό 1,5%

-εμφάνιση περιόδου σε ποσοστό 3,6%

-εμφάνιση κηλίδας αίματος και εμφάνιση περιόδου σε ποσοστό 0,7%

Τα φαινόμενα αυτά, βέβαια, βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια των φαινομένων που παρατηρούνται σε ασθενείς που βρίσκονται κάτω από συνδυασμένη θεραπεία. Άλλωστε, οι ασθενείς θεώρησαν αυτές τις αιμορραγίες σαν τελείως φυσιολογικές.

Δευτερεύουσες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε 9 περιπτώσεις, όπως ναυτία, ένταση της αναπνοής και 4 από τους 9 ασθενείς οδηγήθηκαν σε διακοπή της θεραπείας.

Δερματολογικές εξετάσεις συστήθηκαν σε 40 περιπτώσεις για άλλους 3-6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι 15 από τις περιπτώσεις αυτές σταμάτησαν να χρησιμοποιούν και τα από του στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά. Η κατάσταση του δέρματος σε 6 από αυτές τις περιπτώσεις, μετά από διάστημα 4 μηνών κατά μέσον όρο, ήταν ακόμα τόσο καλή όσο και κατά το τέλος της θεραπείας.

Στο τέλος της εξάμηνης θεραπείας, με τον συνδυασμό cyproterone acecate και αιθυνυλοοιστραδιόλης σε 25 από τους ασθενείς χορηγήθηκε διαδοχικής σύστασης αντισυλληπτικό που περιείχε σαν προγεστερονοειδές το norgestrel. Η βελτιωμένη κατάσταση του δέρματος διατηρήθηκε σε 8 από τους ασθενείς αυτούς, ενώ γρήγορη και ευκρινής επιδείνωση παρατηρήθηκε σε 9 από αυτούς.

Οι 7 από αυτούς παρέμειναν χωρίς παράπονα.

Συμπεραίνουμε, επομένως, ότι σε χαμηλές δόσεις η cyproterone acecate φέρνει θεραπευτική βελτίωση. Αυτός ο τύπος θεραπείας ενδείκνυται ειδικά σε ασθενείς με κυστικούς τύπους ακμής, σε καθυστερημένη εφηβεία ή πέρα από την ηλικία της εφηβείας, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν ενδείξεις στο ιστορικό για ορμονοεξαρτώμενες διακυμάνσεις της ακμής, υπεράνω δε όλων όταν παρουσιάζεται οριακή γραμμή ή ανυψωμένες τιμές της τεστοστερόνης του ορού.

Συμπεριφορά των 17-KS και της τεστοστερόνης του ορού κάτω από χορήγηση cyproterone acecate.

Ο καταβολισμός των 17-KS των ούρων και οι τιμές της τεστοστερόνης του ορού καθορίστηκαν κατά τη διάρκεια και μετά την θεραπεία. Ο καταβολισμός των 17-KS των ούρων βρέθηκε να είναι σημαντικά ελαττωμένος. Στατιστικές εκτιμήσεις που προήλθαν από τη συχνότητα κατανομής στα άτομα που βρίσκονταν υπό θεραπεία, αποκάλυψαν ελάττωση των τιμών που έφθασαν στο 34% των φυσιολογικών τιμών. Ιδια ελάττωση (31%) παρατηρήθηκε σε 10 ασθενείς που είχαν ανυψωμένες τις οριακές τιμές της τεστοστερόνης του ορού.

Η συχνότητα κατανομής της ελάττωσης των κυρίων τιμών της τεστοστερόνης του ορού ήταν 28% για τυχαία άτομα και έφθανε το 50% σε ασθενείς με ανυψωμένες αρχικές τιμές. Όλα τα ευρήματα αναφέρονται σε άτομα που έχουν λάβει για 6 μήνες cyproterone acecate.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι επιπροσθέτως με το περιφερειακό αντιανδρογονικό αποτέλεσμα, η πιο πάνω θεραπεία ένας αναχαιτιστής της ωορρηξίας- σχεδόν οδηγεί στην καταστολή του σχηματισμού ωοθηκικών ανδρογόνων, γι αυτό αναμένεται και ένα θετικό αποτέλεσμα στη νόσο.

##### Συμπεριφορά των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος κάτω από χορήγηση cyproterone acecate.

Τα τυχαία επίπεδα των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος προσδιορίσθηκαν πριν και μετά από 3 μήνες θεραπεία με cyproterone acecate, σε 11 ασθενείς, ηλικίας 16 έως 34 ετών, με μέσον όρο ηλικίας τα 18 χρόνια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα λιπίδια της επιφάνειας του δέρματος ελαττώθηκαν σημαντικά. Οι αρχικές τιμές ποίκιλαν μεταξύ 0,5-2,3 mg / 7 cm² με μέσον όρο 1,5 mg / 7 cm². Ο μέσος όρος, δηλαδή, των τιμών μειώθηκε κατά 45,7% Δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην εκατοστιαία σύνθεση των λιπιδίων σε χρωματογραφία λεπτής στιβάδας. Στις πιο πολλές περιπτώσεις η ελάττωση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος συνοδευόταν και από θετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου.

Σε τρία άτομα, η θεραπεία συνεχίστηκε για περισσότερους μήνες με χορήγηση norgestrel, που περιέχεται στα διαδοχικής σύνθεσης αντισυλληπτικά. Ο προσδιορισμός των τιμών των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος έδειξε μια ευκρινή αύξηση των τιμών των λιπιδίων (βλ.Σχ.5).

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών -ελάττωση τεστοστερόνης ορού, ελάττωση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος- επιβεβαιώνουν τα θετικά αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν στην κλινική μελέτη.

Η ανεκτικότητα και η αξιόπιστη αναχαίτιση της ωορρηξίας δικαιολογούν τη χρήση αυτού του τύπου της θεραπείας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου επιθυμείται αντισύλληψη και ταυτόχρονα διάθεση για θεραπεία ακμής.

* 1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΤΟΠΙΚΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Aν και η συστηματική ορμονική θεραπεία επιφέρει αξιοσημείωτη πρόοδο σε ορισμένους τύπους ακμής, αντιπροσωπεύει και μια σημαντική μεσολάβηση σε ολόκληρο τον οργανισμό, γι αυτό πρέπει να παραμένει περιορισμένη σε έναν επιλεγμένο κύκλο ασθενών. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην αναζήτηση τοπικής ορμονικής θεραπείας. Για να δράσει τοπικά μια ορμόνη πρέπει να παρασκευασθεί σκεύασμα που να πληρεί τους παρακάτω όρους: να έχει καλή διαπεραστικότητα, να αναχαιτίζει απ' ευθείας την παραγωγή των ανδρογόνων των σμηγματογόνων αδένων και να εμφανίζει χαμηλή απορρόφηση ή γρήγορα αδρανοποίηση των δραστικών ουσιών.

Οι πρώτες μελέτες κατευθύνθηκαν στα αποτελέσματα της τοπικής θεραπείας με οιστρογόνα στους σμηγματογόνους αδένες. Τα αποτελέσματα από πειράματα σε ζώα (ευνουχισμένα, ανδρογονο-διεγερμένα κουνέλια) ήταν ενθαρρυντικά -τοπική χρήση διαλύμματος 17β-οιστραδιόλης οδήγησε σε σημαντική ελάττωση του όγκου των σμηγματογόνων αδένων- ενώ η συγκέντρωση που διαλέχθηκε για τη θεραπεία, 20%, ήταν πολύ ψηλή.

Ευρύτερες μελέτες στο ανθρώπινο δέρμα έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα, όχι βέβαια στην απορρόφηση και τον σχηματισμό -τα οιστρογόνα απορροφήθηκαν θεωρητικά καλύτερα απ' ό,τι μια ελαιώδης βάση- αλλά στη διαπεραστικότητα και την απορρόφηση των δραστικών μεταβολιτών. Για παράδειγμα, η οιστριόλη εισχωρεί θεωρητικά πιο αργά και σε μικρότερη έκταση απ' ό,τι η οιστραδιόλη, η 17α-οιστραδιόλη και η 17β-οιστραδιόλη δείχνουν σχεδόν ίδιες ιδιότητες διαπεραστικότητας.

Οι ατομικές αναφορές για την ελάττωση της παραγωγής του σμήγματος, μετά από τοπική εφαρμογή οιστρογόνων, ποικίλλουν πολύ, ανάλογα με τον τύπο και τη συγκέντρωσή τους. Όλοι συμφωνούν πως η ακμή δεν μπορεί να βελτιωθεί σε σημαντική έκταση σε συγκεντρώσεις οιστρογόνων τέτοιες που δεν προκαλούν συστηματικές δευτερεύουσες δράσεις. Αυτό μπορεί κάποιος να το κατανοήσει όταν θεωρήσει πως η ανασταλτική δράση των οιστρογόνων βασίζεται πρωταρχικά στην κεντρική τους δράση και μόνον ένα μέρος της ανασταλτικής τους δράσης μπορεί να θεωρηθεί ότι επιτελείται στο σημείο της εφαρμογής τους. Το ευρύ φάσμα της δράσης, το οποίο εκτείνεται από την επιδερμίδα διαμέσου των θυλάκων των τριχών μέχρι τον συνδετικό ιστό, έχει οδηγήσει στην αύξηση της χρήσης των οιστρογόνων που περιέχουν και άλλους τοπικούς παράγοντες με ποικίλες άλλες ενδείξεις, π.χ. τυπική αλωπεκία ανδρών, απλασία μαστών, νόσοι του επιθηλίου του κόλπου.

Τοπική εφαρμογή προγεστερόνης υπό μορφή αλκοολικού διαλύμματος 5% είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής του σμήγματος. Βέβαια, παραμένει αναπάντητο το γεγονός ότι το αποτέλεσμα που είχαμε στο δέρμα στους αρχικούς μήνες της θεραπείας είχε πάψει να υπάρχει όταν πέρασαν 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αυτό που θα περίμενε κανείς τώρα είναι πως η τοπική εφαρμογή της cyproterone acecate θα μπορούσε να έχει ισχυρό αποτέλεσμα πάνω στους σμηγματογόνους αδένες, σε αντίθεση με τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη.

Σε ποικίλες σειρές μελετών, όμως, η ουσία αυτή έχει αποδειχθεί πολύ προβληματική σε ότι έχει σχέση με τη σταθερότητα, διαπεραστικότητα και απορρόφησή της. Για παράδειγμα, διάλυμα 10% cyproterone acecate επιφέρει τόσο ασθενές αποτέλεσμα στα επιφανειακά λιπίδια του δέρματος των ακνεικών ασθενών όσο ένα διάλυμα 5% προπυλενογλυκόλης σε αλκοόλη στο ισχύο πειραματόζωων (κουνελιών).

Η υπόθεση για το ότι η cyproterone acecate έχει τοπικό ανασταλτικό αποτέλεσμα στους σμηγματογόνους αδένες, έχει επιβεβαιωθεί κυρίως από πειράματα σε ζώα: π.χ. τριών εβδομάδων θεραπεία των σμηγματογόνων αδένων στο έσω ους κουνελιών με διάλυμα 2% cyproterone acecate σε ακετόνη, το οποίο παρασκευαζόταν λίγο πριν χρησιμοποιηθεί, επέφερε σημαντική μείωση του όγκου των σμηγματογόνων αδένων. Στη μελέτη αυτή, στο ένα αυτί είχε γίνει περιποίηση με το πειραματικό διάλυμα και στο άλλο με καθαρή ακετόνη. Αναστολή της παραγωγής σμήγματος παρατηρήθηκε και στα δύο αυτιά -αν και ήταν πιο ασθενής στο αυτί με περιποίηση ακετόνης- όμως δεν μπορεί να αποδειχθεί εάν το αποτέλεσμα αυτό προήλθε από τη συστηματική δράση της cyproterone acecate από την ακετόνη μόνη της, εφ' όσον δεν υπήρχε αυτί χωρίς περιποίηση.

Σε άλλες μελέτες ερευνήθηκε το αποτέλεσμα που είχε σε ασθενείς και πειραματόζωα διάλυμα cyproterone acecate 0,5% σε μίγμα ισοπροπανόλης/ισοπροπυλενογλυκόλης (1 : 1%). Πρώτα απ'όλα, η δερματική απορρόφηση της άθικτου ανθρώπινου νωτιαίου δέρματος μελετήθηκε χρησιμοποιώντας δύο μεθόδους -μετρώντας τη διαφορά της ποσότητας των υπολοίπων σημειουμένων ουσιών στην επιφάνεια του δέρματος και της κερατίνης στιβάδας μετά από ποικίλους χρόνους έκθεσης, και προσδιορίζοντας το ποσό της ουσίας που απεκκρίνεται από τα ούρα μετά από εφαρμογή 10 ημερών. Η γρήγορη ελάττωση των τιμών της επιφάνειας του δέρματος και η χαμηλή απέκκριση από τα ούρα, επιτρέπει την υπόθεση για άμεση διαπεραστικότητα και επιμήκυνση του χρόνου παραμονής στο δέρμα ή εκτεταμένη αδρανοποίηση μετά την απορρόφηση.

Συγκριτικές μελέτες με διάλυμα οιστραδιόλης 0,5% στην ίδια βάση, οδήγησαν στα ίδια αποτελέσματα όπως και η καθαρή βάση.

* + 1. Αυτοραδιογραφικές και επιπεδομετρικές μελέτες σε πειραματόζωα.

To αυτί κουνελιών διαλέχθηκε σαν μοντέλο γι αυτές τις σειρές μελετών, μιάς και οι σμηγματογόνοι αδένες της εσωτερικής πλευράς των αυτιών των πειραματόζωων που χρησιμοποιήθηκαν (syrian hamsters) είναι όμοιοι με τους ανθρώπινους σμηγματογόνους αδένες και το ίδιο ανδρογονοευαίσθητοι.

Μια σταγόνα από το προς δοκιμή διάλυμα (cyproterone acecate, 17α-οιστραδιόλη ή βάση) τοποθετήθηκε στο μέσα μέρος του δεξιού αυτιού σε οκτώ ζώα με μια πιπέτα του Pasteur. Στο υπό έλεγχο αυτί του μισού από κάθε ομάδα έγινε περιποίηση με τη βάση, αλλά παρέμεινε απεριποίητο το άλλο μισό. Τέσσερα ζώα χωρίς περιποίηση χρησιμοποιήθηκαν σαν γκρουπ ελέγχου. Η περιποίηση κράτησε τρεις εβδομάδες, μετά τις οποίες έγιναν in vivo μελέτες.

Τα αποτελέσματα δείχνουν καθαρά τα προβλήματα της χρησιμοποίησης της cyproterone acecate σαν τοπικό μέσο θεραπείας.

Καμία από τις δύο διαγνωστικές μεθόδους δεν αποκάλυψε κάποια ιδιαίτερη αλλαγή στους σμηγματογόνους αδένες των αυτιών στα οποία έγινε περιποίηση με cyproterone acecate ή οιστρογόνα. Προς το παρόν τα αποτελέσματα που έχουμε υποδεικνύουν ότι το μέσο -και στην προκειμένη περίπτωση η ισοπροπυλενογλυκόλη είναι πιθανά η μόνη γι αυτό- μπορεί να καμουφλάρει κάθε αναχαιτιστικό αποτέλεσμα της δραστικής ουσίας.

* + 1. Συμπεριφορά των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος.

Η συμπεριφορά των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος μετά από τοπική χρήση για έναν μήνα 0,5% cyproterone acecate, μελετήθηκε σε 15 ασθενείς που έπασχαν από σμηγματόρροια και κυστική ακμή.

Στους ασθενείς προτάθηκε να μασσάρουν το διάλυμα καλά στο δέρμα, δύο φορές την ημέρα, μετά από καθαρισμό με γαλακτοματοποιημένη λοσιόν και νερό και να μην χρησιμοποιούν άλλα τοπικά φάρμακα. Μελετήθηκαν έτσι δύο ομάδες ασθενών από 10 άτομα μια με οιστρογόνα και η άλλη με τη βάση. Η κατανομή της ηλικίας και η δριμύτητα της νόσου ήταν συγκρίσιμες και στα τρία γκρουπ. Η έκκριση του σμήγματος και η ποιοτική και ποσοτική σύσταση των λιπιδίων μετρήθηκαν με γνωστές μεθόδους.

Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος σχεδόν στα φυσιολογικά επίπεδα και η πτώση των τιμών των λιπιδίων από 1,41 στα 0,89 mg/cm² πλησίαζε την πτώση των λιπιδίων μετά από τρεις μήνες θεραπείας που επιτεύχθηκε μετά από ένα μήνα θεραπείας με cyproterone acecate.

Η συμπεριφορά τυχαίων επιπέδων των λιπιδίων και το αναπληρούμενο ποσό ήταν ουσιαστικά τα ίδια. Τα κλινικά φαινόμενα της μείωσης των λιπιδίων της επιφάνειας τους δέρματος συσχετίσθηκαν καλά με το εύρημα αυτό. Στον ίδιο χρόνο επιτεύχθηκε υποχώρηση της φλόγωσης.

Οι τιμές παρέμειναν σχεδόν ίδιες και στις δύο ομάδες και σε αυτή που χορηγήθηκαν οιστρογόνα και σ'αυτή που χορηγήθηκε μόνο η βάση.

Όπως φαίνεται από την εκατοστιαία κατανομή των ατομικών λιπιδιακών κλασμάτων, παρατηρήθηκε ελάττωση των ελευθέρων λιπαρών οξέων και στις 3 ομάδες ασθενών. Το βακτηριοστατικό αποτέλεσμα της ισοπροπανόλης που περιέχεται στη βάση πάνω στο προπιονικό βακτηρίδιο της ακμής και η αναχαίτιση της λιπόλυσης, πιθανά να είναι η αιτία γι αυτό.

Αν και η μείωση των λιπιδίων της επιφάνειας του δέρματος με την τοπική θεραπεία με cyproterone acecate έπρεπε να χαρακτηρισθεί σαν σημαντική και παρόλο που ένα μεγάλο μέρος του θετικού αποτελέσματος μπορεί να αποδοθεί στις βακτηριοστατικές ιδιότητες της βάσης, δεν πρέπει να αγνοούμε πως τα ευρήματα από τις μελέτες αναφέρονται σε πειραματόζωα. Και παρόλο που το ανθρώπινο δέρμα μπορεί να ανταποκρίνεται το ίδιο στην παραπάνω θεραπεία, δεν πρέπει να αγνοηθεί το γεγονός ότι η χρησιμοποιούμενη βάση μπορεί να αποδειχθεί φαγεσωρογενής μετά από μια παρατεταμένη περίοδο χρήσης και να οδηγήσει σε ένα άλλο είδος ακμής που ονομάζεται κοσμετική ακμή.

|  |
| --- |
| **Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα****Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας** |
| **Τέλος Ενότητας** |
| **Χρηματοδότηση*** Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
* Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο ΤΕΙ Αθήνας**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
* Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.

 |

**Σημειώματα**

**Σημείωμα Αναφοράς**

Copyright ΤΕΙ Αθήνας, Βασιλική Κεφαλά, 2014. Βασιλική Κεφαλά. «Αισθητική προσώπου ΙΙ-Θ. Ενότητα 4: Επίδραση ορμονών στη λειτουργία των σμηγματογόνων αδενών». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2014. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: [ocp.teiath.gr](https://ocp.teiath.gr/).

**Σημείωμα Αδειοδότησης**

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

* που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
* που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
* που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

**Διατήρηση Σημειωμάτων**

* Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:
* το Σημείωμα Αναφοράς
* το Σημείωμα Αδειοδότησης
* τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
* το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

**Επεξήγηση όρων χρήσης έργων τρίτων**

|  |  |
| --- | --- |
| © | Δεν επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου, παρά μόνο εάν ζητηθεί εκ νέου άδεια από το δημιουργό. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου και η δημιουργία παραγώγων αυτού με απλή αναφορά του δημιουργού. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-SA | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού, και διάθεση του έργου ή του παράγωγου αυτού με την ίδια άδεια. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-ND | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού. Δεν επιτρέπεται η δημιουργία παραγώγων του έργου. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-NC | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού. Δεν επιτρέπεται η εμπορική χρήση του έργου. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-NC-SA | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού και διάθεση του έργου ή του παράγωγου αυτού με την ίδια άδεια. Δεν επιτρέπεται η εμπορική χρήση του έργου. |
| διαθέσιμο με άδεια CC-BY-NC-ND | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου με αναφορά του δημιουργού. Δεν επιτρέπεται η εμπορική χρήση του έργου και η δημιουργία παραγώγων του. |
| διαθέσιμο με άδεια CC0 Public Domain | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου, η δημιουργία παραγώγων αυτού και η εμπορική του χρήση, χωρίς αναφορά του δημιουργού. |
| διαθέσιμο ως κοινό κτήμα | Επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου, η δημιουργία παραγώγων αυτού και η εμπορική του χρήση, χωρίς αναφορά του δημιουργού. |
| χωρίς σήμανση | Συνήθως δεν επιτρέπεται η επαναχρησιμοποίηση του έργου. |

**Διατήρηση Σημειωμάτων**

* Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:
* Το Σημείωμα Αναφοράς
* Το Σημείωμα Αδειοδότησης
* Τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
* Το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει) μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

**Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων**

Το Έργο αυτό κάνει χρήση του παρακάτω έργου:

Βασιλική Κεφαλά, Η θεραπευτική της ακμής και η συμπτωματική της αντιμετώπιση από τον αισθητικό, ISBN 960 - 90857 - 0 - 9