

Klimakterická pacientka v ambulanci praktického lékaře

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická Jihlava

Hormonální substituční terapie je stále nejúčinnější léčbou akutního klimakterického syndromu i prevencí osteoporózy. Při zahájení léčby do 10 let od menopauzy, tedy před nástupem nevratných změn v cévní stěně i nervových tkáních, je prevencí aterosklerózy i demence. Při pozdějším startu naopak tyto procesy zhoršuje.

Pro zvýšení bezpečnosti léčby zejména v ovlivnění prsní tkáně volíme nejnižší účinnou dávku estrogenu a dáváme přednost gestagenům blízkým progesteronu.

Pro ženy, které z objektivních či subjektivních důvodů dávají přednost nehormonální léčbě, lze volit z rozsáhlé nabídky přípravků alternativní terapie. Z nich některé disponují i vědeckým důkazem účinnosti (extrakt fermentované sóji DT56a, pylový extrakt PI82/GC Fem).

Klíčová slova: hormonální substituční terapie, akutní klimakterický syndrom, fytoestrogeny, pylové extrakty.

Climacteric patient in office of general practitioner

Hormone replacement therapy (HRT) is the most effective treatment for acute climacteric syndrome and has been proven to prevent bone loss and fractures. In women within 10 years of the onset of menopause it is prevention of atherosclerosis and dementia. Later initiation of treatment is on opposite side connected with the worsening of these processes.

We prefer the lowest doses of estrogen and natural type of gestagen for higher safety especially from the breast cancer risk point of view. For women which prefer nonhormonal therapy we have broad offer of alternative medicine. Some of them have scientific confirmation of safety and efficacy (DT56a soya bean extract, PI82/GC Fem pollen extract).

Key words: hormone replacement therapy, acute climacteric syndrome, phytoestrogens, pollen extracts.

Úvod

Po vyhasnutí funkce vaječníků ve smyslu produkce estrogenů, které fyziologicky nastupuje kolem 50. roku věku, u 30 % žen jen vymizí menstruace. Zbýlých 70 % žen má některé z příznaků akutního klimakterického syndromu. Jeho příznaky mohou být typické – návaly horka a noční pocení. Mohou se projevovat ale i v jiných oblastech – poruchy spánku, poruchy nálady, úzkosti, bolesti kloubů a svalů, kolísání krevního tlaku či bušení srdce. Potíže mohou předcházet poruchám menstruačního cyklu nebo je následovat. Mohou se vyskytovat společně, ale i izolovaně. Pokud při návštěvě pacientky

v ordinaci nezohledníme možnou příčinu potíží v estrogenním deficitu, může se stát, že odchází s jedním či několika léky, které sice úspěšně upravují její potíže (nejčastěji jsou takto léčeny palpitace, deprese, nespavost a bolesti kloubů), ale neřeší jejich příčinu. Někdy by tak dosaženou polypragmazií mohla nahradit léčba klimakteria, která může, ale nemusí být hormonální, a tak ji může doporučit i praktický lékař, jak je ostatně v mnoha zemích světa zvykem.

Klimakterium neboli přechod

Klimakterium (přechod, perimenopauza) je období přechodu mezi plod-

ným věkem ženy a začátkem senia, ve kterém dochází k fyziologickému poklesu funkce ovarií a následným endokrinním, somatickým a psychickým změnám. Fyziologicky se vyskytuje mezi 45. a 60. rokem věku, nástup tohoto procesu před 40. rokem označujeme jako předčasné ovariální selhání, mezi 40. a 45. rokem předčasná menopauza.

Menopauza je někdy chápána jako synonymum klimakteria. Většinou tak označujeme poslední menstruační periodu, tedy krvácení řízené ještě ovariální funkcí. Průměrný věk menopauzy je 49–51 let.



doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická Jihlava

tfait@seznam.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):157-162

Článek přijat redakcí: 25. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2023

Postmenopauza začíná 12 měsíců po posledním menstruačním krvácení. Je charakterizována trvale zvýšenými hladinami FSH (folikulostimulační hormon) a minimální produkcí estrogenů. **Premenopauza** je období s dosud zachovaným menstruačním cyklem do 12 měsíců před menopauzou, kdy se již objevují příznaky akutního klimakterického syndromu (1).

Laboratorním kritériem klimakteria je sérová hladina FSH > 40 IU/l, 17-β estradiolu < 0,1 nmol/l a inhibinu < 72 IU/l.

S poruchou ovariální funkce souvisí poruchy menstruačního cyklu. Pouze u malého procenta žen v premenopauze nastává náhlá zástava cyklického menstruačního krvácení. Obvykle se cykly zkracují v důsledku zkrácení délky folikulární fáze, délka luteální fáze se nemění. U části žen dochází nejprve ke snížení produkce progesteronu, vzniklý stav relativního hyperestrinismu vede k silným metroragiím.

Rozsáhlá symptomatologie klimakteria je dělena na syndromy:

- vegetativní (poruchy vazomotorické, psychické) (Tab. 1),
- organický (změny kožní, urogenitální),
- metabolický (ovlivnění lipidového spektra, aterosklerózy, osteoporózy).

Snaha hodnotit míru klimakterického syndromu a případně úspěšnost léčby vedla

k vytvoření mnoha skórovacích schémat (Tab. 2).

Návaly horka pozoruje 70 % žen v premenopauze, kolem 60. roku již jen 30 % žen a po 70. roku jen 9 %. Začínají pocitem horka či pálení a šíří se z oblasti hlavy kaudálně, následuje záchvat pocení, někdy se přidávají bolesti hlavy či palpitace. Příčinou je porucha termoregulace v hypothalamu (2).

Estrogenní receptory byly prokázány v pochvě, uretře, trigonu močového měchýře i ve svalstvu pánevního dna. Nedostatkem estrogenů způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a sliznice poševní tvoří obraz atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareunií, pruritem a chronickou vaginitidou. Snížení prokrvení urogenitálního traktu a degenerace sliznice snižují uzávěrový uretrální tlak i odolnost vůči uroinfekcím. Tyto potíže mohou být přítomny bez objektivně zjistitelných změn urologického nálezu (uretrální syndrom) či s jasnými atrofickými změnami (menopauzální genitourinární syndrom GSM, urogenitální atrofie, vulvární a vaginální atrofie VVA) (3).

Nejde jen o kvalitu života

Obecně se uvádí, že vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví. Recentní studie ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární systém (4). Neléčené

návaly ovlivňují kvalitu života, narušují spánek a negativně ovlivňují náladu, jsou ale současně rizikovými faktory pro hypertenzi a endoteliální dysfunkci (5).

V souboru více než 11 000 žen sledovaných po 14 let bylo prokázáno dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční u žen s návaly horka. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou lipidového spektra, zvýšením inzulinové rezistence a zánětlivých markerů (6). Na MRI mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s trojnásobným rizikem cévní mozkové příhody a dvojnásobným rizikem demence (7).

Critical window hypothesis (healthy cell bias hypothesis)

Ke konci minulého století vedly skvělé výsledky v prevenci ischemické choroby srdeční v četných observačních studiích k postavení dvou dvojité slepých randomizovaných a prospektivních studií, kde indikací k hormonální substituční terapii (HRT) nebyly klimakterické potíže, ale pouhý stav po přechodu, s cílem dokázat pozitivní roli HRT v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. Plošné podávání hormonální terapie ženám o průměrném věku při zahájení léčby 67, respektive 64 let se ukázalo být naopak rizikem pro kardiovaskulární systém (8, 9). Krach těchto studií byl spojen s všeobecným odklonem od této léčby. Teprve věková reanalýza těchto studií a další studie zaměřené na skupinu žen maximálně časně postmenopauzálních ukázaly zajímavý, i když v podstatě logický fenomén: před ischemickou chorobou srdeční, rozvojem demence i Alzheimerovy choroby dokáže HRT chránit jen při časném startu do 10 let od menopauzy (10, 11, 12).

Léčba potíží v klimakteriu

Klimakterické obtíže lze léčit režimovými opatřeními nebo farmakologicky. Farmakoterapii dělíme na léčbu hormonální a nehormonální.

U každé naší pacientky nad 40 let bychom se měli zaměřit na:

- nepravidelné krvácení,
- úzkosti,

Tab. 1. Akutní symptomy spojené s klimakteriem

Vazomotorické stavy	Psychické symptomy	
návaly	nespavost	plačtivost
noční pocení	zhoršení paměti	popudlivost
palpitace	úzkost	zhoršení schopnosti rozhodovat
	ztráta libida	
	změny nálad	zhoršení schopnosti koncentrace
	ztráta sebevědomí	

Tab. 2. Menopause Rating Scale (MRS)

Symptom	Intenzita	Intenzita:	nesnesitelné	4
deprese			silné	3
úzkost			střední	2
podráždění			mírné	1
vyčerpání			žádné	0
návaly horka a potu		Výsledek je součtem intenzit		
palpitace		Hodnocení:		
poruchy spánku		33–44	těžký klimakterický syndrom	
bolesti kloubů a svalů		22–33	střední klimakterický syndrom	
sexuální problémy		11–22	lehký klimakterický syndrom	
inkontinence				
suchost pochvy				

- vazomotorické potíže (návaly horka, noční poty, palpitace),
- opakované uroinfekce,
- dyspareunii, vaginální suchost,
- poruchy spánku,
- ztrátu libida,
- bolesti kloubů,
- nárůst centrální obezity.

Tyto příznaky jsou důvodem k nasazení hormonální substituce systémové či u obtížích vycházejících z menopauzální vulvární a vaginální atrofie (VVA) čistě estrogenní vaginální léčby.

Při rozhodování o případné hormonální léčbě současně zvažujeme významný vliv na prevenci osteoporózy, možnost prevence rozvoje aterosklerózy a demence při časném startu léčby, riziko zhoršení těchto nemocí při pozdním startu, riziko tromboembolické nemoci a ovlivnění prsní žlázy při dlouhodobém podávání hormonální léčby (13).

Hormonální léčba asymptomatických pacientek má velmi nízkou compliance, proto o ni usilujeme jen u mladých žen s předčasným ovariálním selháním, kde jsou její preventivní přínosy neoddiskutovatelné (14).

Samozřejmě dodržujeme kontraindikace hormonální léčby (Tab. 3).

Riziko karcinomu prsu závisí na dávce estrogenu, užitém progestinu i délce užívání HRT. Ani zde však nenacházíme důvod k atributivnímu ukončení léčby u žen v 65 letech života. Zvýšené riziko karcinomu prsu při dlouhodobém užívání kombinované hormonální substituční terapie je velmi malé. Přesto je stále jednou z nejvýznamnějších příčin odmítnutí terapie ze strany lékařů i laiků, které prokazatelně poškozují zdraví ženy (15).

Z hlediska rizika karcinomu prsu i tromboembolické nemoci se mikronizovaný progesteron a dydrogesteron jeví jako neutrálnější než ostatní gestageny (16, 17).

Cyklické podávání hormonů s přestávkou bez hormonů (hormone free interval) bylo opuštěno, nemá žádné opodstatnění, a naopak v hormon free období bez hormonů může dojít k návratu příznaků klimakterického syndromu. Později v postmenopauze přecházíme na kombinovanou kontinuální terapii. U žen bez dělohy preferujeme čistě estrogenní terapii.

Jedinou alternativou HRT v postmenopauze se stejným účinkem na všechny příznaky estrogenního deficitu je tibolon, který byl díky svému bezpečnostnímu profilu zařazen do farmakologické skupiny STEARs (selective tissue estrogen aktivity regulator). Preferujeme jej u žen s poklesem libida a mastodynemií (18).

V primárním kontaktu se o potřebě nasazení hormonální substituce rozhodujeme dle klinických příznaků. Není nutné nabírat hladiny hormonů a lze se řídit anamnestickými daty. Dle nich také volíme správnou hormonální léčbu.

Začínáme nejnižší dávkou a teprve pokud není účinná, dávku zvyšujeme.

Transdermální podání preferujeme při nesnášenlivosti léčby perorální, alteraci jaterních funkcí, hypertriglyceridemii a cukrovce. Výhodou transdermálního podání je vynechání first-pass efektu a z toho vyplývající nižší zatížení jaterní buňky. Transdermálně podaná účinná látka má vyšší biologickou dostupnost a jsou dosaženy dlouhodobě vyrovnané hladiny estrogenu a fyziologický poměr estradiol/estron. Transdermální formy prokazatelně nezvyšují riziko tromboembolické nemoci (19).

Volba progestinu je částečně indikována interním stavem pacientky. Pro ženy s poruchou glukózového metabolismu volíme dydrogesteron pro jeho neutralitu v této oblasti. Ženy s hypertenzí mohou profitovat s antihypertenzního efektu drospirenonu, který ale není natolik velký, aby bránil jeho užití i u žen normotenzních.

Možnost užití hormonální antikoncepce

U perimenopauzálních žen bez kontraindikace k podání antikoncepce (kouření, obezita, hypertenze, vrozená porucha prokoagulační) je možné použít nízkodávkované kombinované monofazické kontracepční přípravky ze skupiny perorálních kontraceptiv, které udržují pravidelné pseudomenstruace a vyrovnáním hormonálních hladin zabraňují rozvoji klimakterického syndromu a osteoporózy.

Bohužel pro užívání hormonální antikoncepce v této věkové kategorii není dostatek bezpečnostních dat. Při jejím vysazení či plánovaném převodu na HRT se můžeme řídit klinickými příznaky po vysazení či stanovením hladiny FSH poslední den užívání placebové tablety s hraniční hodnotou 20 IU/l (20).

Postavení HRT v managementu osteoporózy

Preventivní i terapeutický efekt HRT je znám již z četných studií z minulého století, kdy byl považován za jeden z nejdůležitějších účinků po léčbě akutního klimakterického syndromu a byl považován i za samostatnou indikaci k jejímu podávání. Paradoxně právě studie Women's Health Initiative, která vedla k výraznému odklonu od HRT, byla nejrozsáhlejší studií potvrzující její příznivé účinky na kostní zdraví. Pro kombinaci konjugované equinní estrogenu (CEE) + medroxyprogesteronacetát (MPA) prokázala 24% snížení osteoporotických zlomenin (hazard ratio HR 0,76, 95 % CI 0,69–0,83), které je významné i při přihlédnutí k věku, body mass indexu, historii pádů či kostní minerální denzitě (BMD) (21), stejně jako synergický účinek HRT a příjmu vitamínu D s kalcie, kde dochází k snížení rizika zlomenin na HR 0,59 (95 % CI 0,38–0,93) (22). Metaanalýza 22 placebem kontrolovaných studií z roku 2001 prokázala snížení nonvertebrálních zlomenin s RR 0,73 (95 % CI 0,56–0,94) po minimálně 12měsíčním užívání HRT s vyšší signifikancí u žen, které začaly užívat před 60. rokem věku bez ohledu na počáteční BMD (23). Také metaanalýza 28 randomizovaných placebem kontrolovaných studií z roku 2016 potvrdila tato

Tab. 3. Kontraindikace systémového podání HRT

estrogen dependentní nádory neléčené (karcinom endometria) i v anamnéze (karcinom prsu, stromální sarkom endometria, meningiom, karcinom plic, karcinom močového měchýře s pozitivitou estrogenních receptorů)
aktivní hepatopatie
anamnestická nebo současná tromboembolická nemoc (plicní embolie, flebotrombóza)
aktivní nebo nedávnná arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu, angina pectoris)
známá přecitlivělost na některou složku léčiva

data s RR pro všechny zlomeniny 0,74 (95 % CI 0,69–0,80), zlomeniny krčku kosti stehenní s RR 0,72 (95 % CI 0,53–0,98) a zlomeniny obratlů s RR 0,63 (95 % CI 0,44–0,91) (24).

Standardní i nízká dávka estrogenů brání ztrátě kostní hmoty inhibicí aktivity osteoklastů a snížením kostního obratu, snižuje počet osteoporotických fraktur ve všech lokalizacích dokonce i u žen bez osteoporózy. Management vedle vhodné HRT zahrnuje i suplementaci kalcie, vitamínem D a cvičení. Nicméně pokračování či ukončení HRT se řídí jejími extraskeletárními účinky.

Vulvovaginální atrofie (genitourinární menopauzální syndrom, GSM)

Nedílnou součástí klimakterického syndromu je i GSM charakterizovaný vulvovaginální atrofií, poševní suchostí, pálením a podrážděním, bolestmi při styku a sníženou lubrikací, urgentní inkontinencí, dysurií a opakovanými záněty močových cest. I zde je zatím nejlepší řešení hormonální terapie. Nízkodávkované vaginální přípravky jsou účinné a bezpečné díky minimálnímu systémovému účinku. Ve spolupráci s onkologem je lze užít i u pacientek s anamnézou karcinomu prsu na terapii tamoxifenem či inhibitory aromatázy. Není nutná opozice lokálních estrogenů progestiny (25). Lékem volby je vaginálně aplikovaný estradiol, případně estriol. Již dávkou 1,14 mg estradiolu ročně lze účinně a bezpečně léčit projevy GSM (26).

Alternativy hormonální léčby

Alternativní léčba klimakterického syndromu je založena na působení fytoestrogenů. Zdrojem může být sója, červený jetel, ploštičník, ale také pyly, chmel, len, vinná réva a další. Jejich výběr často i gynekologové nechávají na lékárnících, což část pacientek kritizuje.

Fytoestrogeny jsou nesteroidní rostlinné složky schopné vyvolávat estrogenní efekt. Obvykle se rozdělují na izoflavony (daidzein, genistein, biochanin A, formonetin, glycitein...), lignany (secoisolaricresinol-diglucosid, matairesinol – prekurzory savčích lignanů enterodiolu a enterolactonu) a kumestany (27).

Izoflavony mají výrazně vyšší (pětinásobnou) afinitu k estrogenímu receptoru beta než k receptoru alfa. Fytoestrogeny mají asi 10tisíckrát nižší estrogení efekt než estradiol. To je základ pro jejich vyšší bezpečnost, ale i nižší účinek ve srovnání s HRT. Vedle selektivních estrogeních účinků je jim přičítána i schopnost redukce volných radikálů s teoretickým kanceroprotektivním vlivem mechanismem útlumu tyrozin kináz (28).

Snížení frekvence a síly návalů jako hlavního příznaku akutního klimakterického syndromu se při využívání fytoestrogenů pohybuje nejčastěji kolem 30–35 %. Účinek placebo je 25–30 %. Na druhé straně některé studie ukazují efekt větší než 70 %. Existují řádně postavené studie prokazující ochranný vliv na kost se standardizovaným extraktem ze sójových klíčků s vlivem úměrným dávce, stejně jako studie s obdobným množstvím sójových izoflavonů bez prokazatelného účinku (29).

Proč kolísá účinek i u řádně vyrobených přípravků, by mohl vysvětlit metabolismus izoflavonů. Hlavní sójové izoflavony beta-D-glykosidy genistin a daidzin jsou po požití hydrolyzovány bakteriálními beta-glukosidázami v tenkém střevě na genistein a daidzein, které se vstřebávají do organismu. Daidzein je dále metabolizován na equol a O-demethylangolensin. Genistein je metabolizován na p-ethylfenol a 4hydroxyphenyl-2-propionovou kyselinu. Schopnost produkovat equol daná genetickou výbavou jedince a složením jeho střevní flóry může být základem pro vysvětlení kolísavé účinnosti izoflavonů v nedostatečně velkých studiích (30). Pokud výrobce neužívá standardizované extrakty, může mít významný vliv na složení i zdroj fytoestrogenů. Obsah fytoestrogenů v sóji, ale i červeném jetelu, se liší dle místa pěstování.

Na trhu je nepřeberné množství potravinových doplňků, které deklarují účinnost na akutní klimakterický syndrom. Některé z nich nicméně mají za sebou publikované studie o účinnosti.

DT56a (Femarelle®) je extrakt z fermentované sóji, obsahuje 11 různých složek ze skupiny fytoestrogenů. Díky jejich synergickému efektu funguje jako SERM (selektivní

modulátor estrogeních receptorů) – má estrogení účinek v cerebrovaskulární a kostní tkáni, ale nikoli v děloze a prsu (31). Vazba DT56a na estrogení receptor beta je 100 000krát vyšší než na receptor alfa. DT56a také inhibuje aktivitu enzymů a má antioxidační účinky. Ve španělské studii bylo 631 ženám s akutními klimakterickými příznaky 4 týdny podáváno DT56a. Po 2 i 4 týdnech došlo k významnému snížení počtu návalů horka v 80,7 % i jejich síly u 36 % (32) stejně jako v její české verzi (33).

Další možností alternativní terapie klimakterického syndromu je použití pylových extraktů. Extrakce účinných látek vyžaduje speciální technologii, která získá pouze obsah pylových zrn bez bílkovin jejich obalů, které by mohly alergizovat. Zatímco někdy používané včelí produkty obsahují celá pylová zrna a jsou proměnnou směsí pylů různých rostlin, patentovaný pylový extrakt PI82/GC Fem Serelys® je extrahován z přesně definovaných monokultur s důrazem na dobu sběru. Inhibuje zpětné vychytávání serotoninu v hypotalamu obdobně jako SSRI, čímž ovlivňuje spánek a termoregulaci. Nicméně na rozdíl od SSRI nijak neovlivňuje enzymy zapojené do metabolismu tamoxifenu (34).

V otevřené multicentrické placebem kontrolované studii 417 postmenopauzálních žen byly podávány 2 tablety extraktu po 160 mg denně. Již po 3 měsících byl zaznamenán významný pokles návalů horka o 65 % ($p = 0,0659$) ve frekvenci a 64 % v intenzitě ($p = 0,0003$), pocení o 67 % resp. 66 % ($p < 0,0001$), podrážděnosti o 54 % ($p < 0,0001$) a únavy o 51 % ($p < 0,0001$) (35).

Antidepresiva

Pro pochopení mechanismu vzniku návalů horka je důležité zjištění, že nejsou rozdíly v hladinách estradiolu v plazmě, moči či tkáních symptomatických a asymptomatických žen, naopak symptomatické ženy mají vyšší hladiny metabolitu noradrenalinu MHPG (3-methoxy 4-hydroxyphenylglykol) a zvýšenou variabilitu srdečního rytmu. Symptomatické ženy mají zúženou termoneutrální zónu v termoregulačním centru v preoptické oblasti hypotalamu. Poruchy regulace může vyvolat věk i zdravotní stav

(roztřesená skleróza, porucha štítné žlázy, poranění mozku a míchy).

Rozšíření termoneutrální zóny lze dosáhnout podáním estrogenu, clonidinu nebo léků zvyšujících hladinu tryptofanu, respektive serotoninu. Estrogeny ovlivňují serotoninergní systém – zvyšují syntézu serotoninu, snižují jeho odbourávání a moduluji jeho receptory. V noradrenergním systému zvyšují estrogeny produkci noradrenalinu, zvyšují jeho dostupnost a zpomalují odbourávání (36).

Jediná molekula, jejíž studie splňují kritéria FDA, je desvenlafaxin. Byl zkoumán u celkem více než 4 200 žen. V dávce 100 mg dosáhl signifikantního ($p < 0,001$) snížení počtu a síly návalů i epizod nočního buzení po 4 i 12 týdnech užívání. Ve studii ročního užívání s 315 ženami byl jako jediný nežádoucí účinek řešen zvýšený počet nauzey, zejména v prvním týdnu užívání, který lze snížit podáváním poloviční dávky desvenlafaxinu (3 dny 50 mg, 1 den 100 mg) (37).

Při léčbě deprese tak můžeme léčit současně i návaly a naopak.

Zdravý životní styl

Pojem zdravý životní styl je natolik zprofanován, že se stává bezobsažný. Naše pacientky od nás neočekávají mentorování, ale pomoc, která je nebude nijak zatěžovat ani omezovat. Nicméně data hovoří jasně.

Pohybová aktivita zmírňuje projev akutního klimakterického syndromu. V recentní metaanalýze 21 randomizovaných kontrolovaných studií s 2 884 účastnicemi cvičení významně snižovalo sílu vazomotorických příznaků (10 studií, standardized mean difference [SMD] = 0,25; 95 % confidence interval [CI]: 0,04 to 0,47, $p = 0,02$), ale překvapivě nikoli jejich frekvenci (SMD = 0,14, 95 % CI: -0,03 to 0,31, $p = 0,12$) (38). Současně je pohyb vhodný k udržení svalové síly a optimální mikroarchitektury kosti v prevenci zlomenin.

Závěr pro praxi

1. Hormonální substituční terapie je stále nejúčinnější léčbou akutního klimakterického syndromu i prevencí osteoporózy.

2. Při zahájení léčby do 10 let od menopauzy, tedy před nástupem nevratných změn v cévní stěně i nervových tkáních, je prevencí aterosklerózy i demence (window of opportunity). Při pozdějším startu naopak tyto procesy zhoršuje.
3. Pro zvýšení bezpečnosti léčby zejména v ovlivnění prsní tkáně volíme nejnižší účinnou dávku estrogenu a dáváme přednost gestagenům blízkým progesteronu.
4. Délka užívání není atributivně omezena. Průměrné trvání klimakterického syndromu je 7 let.
5. Lokální estrogení léčbu urogenitální atrofie lze zahájit i ve velkém odstupu od přechodu a po dohodě s onkologem i u žen a anamnézou karcinomu prsu.
6. Nehormonální léčba klimakterického syndromu je postavena na fytoestrogenech (extrakt z fermentované sóji DT56a) a pylových extraktech (PI82/GC Fem).
7. V komplexním přístupu nelze zapomenout na pohybovou aktivitu.

LITERATURA

1. NAMS Position Statement: The 2022 Hormone Therapy Position Statement. *Menopause*. 2022;29(7):767-94.
2. Fait T. Hormone replacement therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in Context*. 2019;8:212551.
3. Santoro N, Epperson CN, Matthews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:497-515.
4. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017;20(4):306-12.
5. Thurston R, Chang Y, Barinas-Mitchel E, et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2017;24(8):886-93.
6. Herber-Gast B, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015;122:1560-7.
7. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause*. 2016;23:27-32.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605. PMID: 9718051.
9. Koire A, Joffe H, Buckley R. Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2022; 30(4):215-22.
10. Kim J, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and metaanalysis of effects of menopause hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):20631.
11. Fait T, Vrablik M. Coronary heart disease and hormone replacement therapy – from primary and secondary prevention to the window of opportunity. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(Suppl. 2):17-21.
12. Fait T. Klíč k nasazení HRT. *Gynek Porod*. 2020;4(3):133-6.
13. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-46.
14. Tan DA, Dayu ARB. Menopausal hormone therapy: why we should no longer be afraid of the breast cancer risk. *Climacteric*. 2022;25(4):362-8.
15. Ruan X, Mueck AO. Primary choice of estrogen and progestin as components of HRT. *Climacteric*. 2022;25(5):443-52.
16. Fournier A, Berino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-11.
17. Fait T. Tibolon – jediný zástupce skupiny STEARs. *Cas Lek Ces*. 2019;158:107-111.
18. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and Thrombo-Embolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):428-32. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14066-4. PMID: 12927428.
19. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of menopausal symptoms: a review. *JAMA*. 2023;329(5):405-20.
20. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38.
21. Robbins JA, Argaki A, Crandall CJ, et al. WHI trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause*. 2014;21(2):116-23.
22. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fracture: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(22):2891-7.
23. Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461-70.
24. NAMS Management of symptomatic vulvovaginal atrophy, position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20:888-902.
25. Ulrich LSG, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;1:228-237.
26. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230-6.
27. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-estrogens. *Best Practice Research Clin Endocrin Metab*. 2003;17(2):253-71.
28. Ye YB, Tang XY, Verbruggen M, Su YX. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women. *Eur J Nutr*. 2006;3:1-8.
29. Atkinson C, Newton KM, Bowless EJ, et al. Demographic, anthropometric, and lifestyle factors and dietary intakes in relation to daidzein-metabolizing phenotypes among premenopausal women in USA. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:679-87.
30. Labos G, Trakakis E, Pliatsika P, et al. Efficacy and safety of DT56a (Femarelle) compared to hormone therapy in Greek postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:521-6.
31. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llana P. A prospective study of DT56a (Femarelle®) for the treatment of menopause symptoms. *Climacteric*. 2015;10:1-8.
32. Fait T, Borovsky M. DT56a in treatment of climacteric syndrome in a Central European population sample. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(5):301-4.
33. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal – a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*. 2012;19(7):825-9.
34. Fait T, Sailer M, Regidor PA. Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Séréllys® in the management of women with menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(4):360-3.
35. Llana P, García-Portilla P, Llana-Suarez D, et al. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturnitas*. 2012;71:120-30.
36. Toffol E, Kekiheimo O, Patronen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal women. *Menopause*. 2015;22(5):564-78.
37. Liu T, Chen S, Milke GI, et al. Effects of exercise on vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2022;29:1-10.