

Menopauza – léčba potíží

doc. MUDr. Taťána Rešlová, CSc.

Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Ukončení ovariální funkce je spojeno s výrazným poklesem plazmatické koncentrace estrogenů, který vede k rozvoji více nebo méně závažných somatických, funkčních a psychických změn. Nejúčinnějším řešením časných projevů deficitu estrogenů v postmenopauze je hormonální substituční léčba. V tomto roce uplynulo deset let od uveřejnění prvních výsledků studie Women's Health Initiative, které zásadně změnilo přístup lékařů i laické veřejnosti k ovlivnění důsledků menopauzy. Následující analýzy a nové poznatky se staly základem pro revizi rozhodovacího postupu při předepsání ET/EPT a doporučení alternativních prostředků. Zahájení ET/EPT v období peri- a časně postmenopauzy s co nejnižšími účinnými dávkami minimalizuje nežádoucí projevy a zajistí převahu prospěchu nad rizikem. V případě kontraindikací lze doporučit bezpečnější, ale méně účinné nehormonální alternativy. Hormonální substituce není vhodná pro prevenci a léčbu pozdních důsledků menopauzy.

Klíčová slova: menopauza, deficit estrogenů, hormonální substituční léčba.

Menopause – treatment of complaints

Cessation of ovarian function is associated with a significant reduction in plasma estrogen concentration that results in the development of more or less serious somatic, functional, and mental changes. Early symptoms of estrogen deficiency in postmenopausal women are most effectively managed with hormone replacement therapy. This year, ten years have elapsed since the publication of the initial results of the Women's Health Initiative study that substantially altered the approach of both physicians and the public to influencing the sequelae of menopause. The subsequent analyses and new findings became the basis for revising the decision-making process in prescribing ET/EPT and recommending alternative means. Initiation of ET/EPT in the peri- and early postmenopausal periods with the lowest possible effective doses minimizes adverse events and ensures a preponderance of benefit over risk. In the case of contraindications, safer, but less effective nonhormonal alternatives can be recommended. Hormone replacement is not suitable for the prevention and treatment of late sequelae of menopause.

Key words: menopause, estrogen deficiency, hormone replacement therapy.

Med. praxi 2012; 9(11): 445–450

Na počátku 3. tisíciletí se dožívá v rozvíjených zemích více než 95 % žen menopauzy. Ukončení ovariální funkce je spojeno s výrazným poklesem plazmatické koncentrace estrogenů, který vede k rozvoji více nebo méně závažných somatických, funkčních a psychických změn. Uveřejnění předběžných výsledků studie Women's Health Initiative (WHI) v roce 2002 zásadně změnilo přístup lékařů i laické veřejnosti k ovlivnění důsledků menopauzálních hormonálních změn. Přestože je estrogeni a kombinovaná estroprogestageni hormonální substituční léčba nejúčinnějším řešením akutních projevů deficitu estrogenů a v lokální formě klinických projevů urogenitální atrofie, získala, především díky médiím, označení nebezpečného hazardu s lidským zdravím. V předkládaném sdělení jsou popsány a stručně zdůvodněny jednotlivé kroky, které by měly tvořit základ rozhodovacího postupu při předepsání ET/EPT nebo při doporučení alternativních prostředků. Podkladem pro vypracování byly praktické zkušenosti z dlouhodobé práce ve specializovaných poradnách pro patologie klimakteria a endometria a návrh „Standardu, doporučení nebo možného postupu při předpisu hormonální substituční léčby“.

Úroveň důkazu doporučených léčebných přístupů

Z následujících definic kategorií prováděcích postupů je zřejmé, proč žádný z doposud vytvořených návrhů pro řešení potíží spojených s menopauzou nemůže být řazen do skupiny standardů (1). Postupů, které by splňovaly kritéria standardu, je v současné péči o zdraví velmi málo a jsou uvedeny v publikacích WHO. Při jednotnosti výsledků studií zaměřených na výzkum problematiky menopauzy Severoamerická společnost pro menopauzu začlenila výstupy z jednání zaměřených na problematiku indikací HRT na hranici mezi „guidelines a options“ (2).

Standard

Standard tvoří v medicínské praxi postup, jehož podkladem jsou přesně definované výsledky. Správnost standardu je doložena velkým množstvím klinických studií. Standardy odrážejí vysoký stupeň jistoty a jsou platné v nejrůznějších i zcela odlišných podmínkách.

Doporučení (guidelines)

Jsou spojeny s výstupy, které nemusí platit obecně. Jejich použití většinou vede k předpokládaným výsledkům, ale pod vlivem

komplikujících faktorů lze očekávat i výsledky odlišné. Doporučení představují nižší stupeň jistoty než standardy, a proto by měly být užity spíše pro podporu než pro prosazení optimální praxe.

Možné postupy, alternativy (options)

Jsou založeny na názorech, které jsou podloženy vědeckými důkazy. Pro vysoký stupeň nejistoty jsou užívány především ke stimulaci diskuse a k podpoře dalšího vývoje.

V předložené práci jsou úrovně důkazu označeny písmeny A, B, C (3).

Úroveň A

Doporučení je založeno na výsledcích kontrolovaných randomizovaných studií a metaanalýz a je nepravděpodobné, že by se změnilo.

Úroveň B

Kvalita důkazu se může měnit, pohybuje se mezi doporučením a možným postupem.

Úroveň C

Hladina důkazu je v současné době nízká a může se měnit, má hodnotu možného postupu.

Použitá terminologie

Výsledky výzkumu posledních deseti let posunuly naše znalosti o reprodukčním státnutí a byly podkladem pro přehodnocení a doplnění dosavadních kritérií a nové definování jednotlivých fází. V krátkém přehledu jsou pro snazší orientaci v problematice a vypracování správného léčebného a diagnostického postupu uveřejněny pouze základní definice.

- **Přirozená menopauza** je označení pro trvalou zástavu menstruace, která je výsledkem vymizení aktivity ovariálních folikulů. Věk přirozené menopauzy lze stanovit pouze retrospektivně po období amenorrhei v trvání 12 měsíců při chybění jiných fyziologických a patologických příčin. Průměrný věk menopauzy je 51 let a ovlivňují ho dědičnost a nikotinismus.
- **Předčasná menopauza** je menopauza ve věku nižším, než jsou dvě směrodatné odchylky od průměrného věku menopauzy v dané populaci. Pro použití v praxi byla stanovena věková hranice 40 let. Příčinou mohou být autoimunní onemocnění, genetické vlivy, familiární a nefamiliární odchylky chromozomu X.
- **Indukovaná menopauza** znamená zástavu menstruace chirurgickým odstraněním obou ovárií (nezávisle na tom, zda byla současně provedena hysterektomie) nebo iatrogenním ukončením jejich funkce chemoterapií či aktinoterapií. Amenorrhea indukovaná chemoterapií může být přechodná. Určujícím faktorem je věk. U žen starších 40 let se jedná o ireverzibilní stav (indukovanou menopauzu) ve 49–100 %, u žen mladších 40 let ve 21–70 %.
- **Perimenopauza** zahrnuje období bezprostředně před menopauzou (jsou přítomny endokrinní, biologické a klinické známky blížící se menopauzy) a jeden rok po menopauze.
- **Přechod k menopauze** je část perimenopauzy, pro kterou jsou typické poruchy menstruačního cyklu ukončené menopauzou.
- **Premenopauza** je označení pro celé reprodukční období.
- **Postmenopauza** začíná od poslední menstruace bez ohledu na to, zda se jednalo o přirozenou nebo indukovanou menopauzu. V textu jsou dále užity následující termíny:
- Estrogenní substituční léčba (ET) je aplikace estrogenů k řešení projevů estrogenního deficitu u žen bez dělohy.

- Estro-progestagenní substituční léčba (EPT) je užití kombinace estrogenů s progestageny u žen s dělohou.

Klinické projevy nedostatku estrogenů

Deficit estrogenů ovlivní cílové tkáně a orgánové systémy. Postmenopauze je proto přisuzována řada symptomů. Část z nich jednoznačně souvisí s nedostatkem estrogenů, u dalších je obtížné odlišit podíl hormonálních vlivů a stárnutí organismu. Z hlediska rychlosti nástupu lze projevy deficitu estrogenů rozdělit do dvou skupin:

- Časně – vyskytují se již v perimenopauze
 - vazomotorické symptomy
 - poruchy spánku, psychické potíže
- pozdní (organické a metabolické)
 - kožní změny
 - urogenitální atrofie
 - osteoporóza
 - kardiovaskulární onemocnění
 - důsledky vlivu na centrální nervový systém

Prováděcí postup a jeho zdůvodnění

Prováděcí postup je zaměřen na řešení akutních a subakutních projevů estrogenního deficitu.

Diskuze lékaře s pacientkou

Prvním krokem prováděcího postupu je diskuze o projevech estrogenního deficitu po menopauze a možnostech řešení. Optimální dobou pro její zahájení by mělo být období přechodu k menopauze.

Cíl diskuze

- Poznání postoje ženy k vlastnímu zdraví.
- Zjištění míry informovanosti o problematice, která je podkladem rozhovoru.
- Doplnění znalostí pacientky, objasnění nesprávných nebo nepřesných názorů.

Podmínky úspěšné diskuze

- Vytvoření pocitu důvěry založeného na vytvoření vztahu dvou rovnocenných partnerů.
- Zaměření diskuze na konkrétní pacientku.
- Naslouchání názorům pacientky, bez jejich zlehčování.
- Objasňování diskutované problematiky co nejjednodušším, srozumitelným a nekresleným způsobem s respektováním současného stavu poznání.
- Vyloučení osobního postoje k řešeným problémům.

- Poskytování nejvýznamnějších informací na začátku rozhovoru.
- Zdůraznění významu informace jejím opakováním.
- Získávání zpětné informace o pochopení problému pacientkou kladením jednoduchých otázek, poskytnutím tištěných informací, použitím jednoduchých pomůcek (náčrtky, ukázka léků).
- Respektování rozhodnutí ženy.
- Vyčlenění si dostatečného času na pacientku.
- Umožnění telefonického kontaktu.

Řešení časných důsledků menopauzy

Pro pochopení volby nefarmakologických i farmakologických přístupů je stručně popsána etiopatogeneze návalů horka, které jsou nejčastějším a nejvíce obtěžujícím důsledkem menopauzy.

Vazomotorické symptomy spojené s přirozenou menopauzou zpravidla začínají již v době přechodu k menopauze a uvádí je až 85 % žen, z toho 10–20 % je vnímá jako těžké. U většiny z nich trvají déle než rok, u 25–50 % déle než 5 let a 10 % žen má potíže déle než 15 let. Vnímání potíží indukovaných menopauzou ovlivňují především věk, příčiny menopauzy, úroveň úzkosti, socioekonomické a kulturní faktory.

V současné době není znám mechanismus zodpovědný za výskyt návalů horka (4). Předpokládá se nestabilita termoregulačního systému při deficitu estrogenů a odchylkách v aktivitě neurotransmiterů (5, 6). Návaly horka jsou pravděpodobně výsledkem zúžení termoneutrální zóny ohraničené prahy pro pocení a vazodilataci a třesavku a vazokonstrikci. Jedná se o teplotní rozmezí 0,4 °C, ve kterém mírné změny teploty tělesného jádra nevyvolají odpověď organismu. U symptomatických postmenopauzálních žen je termoneutrální zóna, v důsledku snížení obou prahů, nulová a malé zvýšení teploty proto vede ke spuštění návalu. Výsledky experimentů potvrdily aktivaci centrální části sympatiku a zvýšení hladiny noradrenalinu, které se vyskytuje současně se vzestupem teploty tělesného jádra a bezprostředně předchází nástupu návalu horka (7). Deficit estrogenů zvyšuje centrální noradrenergickou aktivitu a snižuje serotoninergní aktivitu. Příznivý účinek ET se vysvětluje inhibicí sympatiku.

Nefarmakologický přístup

- cvičení
- úprava stravovacích návyků

- akupunktura
- meditace
- relaxační techniky
- blokáda ganglion stellatum

Cílem nefarmakologického přístupu je ovlivnění tíže vazomotorických a psychických potíží (8, 9, 10). Základem je stabilizace teploty tělesného jádra s využitím jednoduchých prostředků, kterými jsou popíjení chladných nápojů, vhodný oděv, vyloučení pálivého koření ze stravy a nižší pokojová teplota. S výjimkou blokády ganglion stellatum jsou nefarmakologická řešení návalů horka málo účinná a lze je doporučit pouze jako doplněk farmakologické léčby. Blokáda ganglion stellatum, které je gangliem sympatického nervového systému, je běžně užívána u řady syndromů charakterizovaných bolestí. Mechanismus, kterým ovlivňuje tíži návalů horka, není jasný. Přerušением spojení ganglia s příslušnými oblastmi centrálního nervového systému se pravděpodobně resetuje centrální mechanismus zodpovědný za regulaci tělesné teploty (11–13).

Hormonální farmakologická léčba

ET/EPT- systémová a lokální
tibolon
progestageny

Hormonální substituční léčba

Analýzy dat WHI ukázaly, že správně načasovaná ET/EPT podávaná v co nejnižších dávkách a pouze po nezbytně dlouhou dobu je pro zdravé, časně postmenopauzální ženy bezpečná (14–16).

Zajištění převahy prospěchu nad rizikem ET/EPT předpokládá dodržení dvou základních podmínek:

- Individuální a nikoliv plošné zvažování indikací a kontraindikací s respektováním postoje ženy k vlastnímu zdraví.
- Opuštění zjednodušeného pohledu na estrogeny (ET) a kombinovanou estrogen-progestagen hormonální substituci (EPT), které jsou často chybně vnímány jako konzistentní skupina bez ohledu na rozdíl v typu, aplikačních formách a terapeutických režimech používaných estrogenů a progestagenů (17).

Cíl předepsání ET/EPT

Zvýšení kvality života ovlivněním akutních a subakutních projevů estrogenního deficitu. Snížení morbidity a mortality snížením rizika vývoje kardiovaskulárních onemocnění a osteoporózy.

Podmínka předepsání ERT/HRT

Převaha prospěchu nad rizikem.

Indikace

- Střední a těžké vazomotorické symptomy (systémová ET/EPT)
- Urogenitální symptomy (lokální-vaginální aplikace estrogenů)
- Noční pocení, nespavost, špatná kvalita spánku (ET/EPT nepřímo zlepšuje pocit zdraví a symptomy deprese)

Obecná doporučení

- Prospěch léčby musí převýšit riziko (u zdravé ženy se středními a těžkými symptomy prospěch krátkodobé léčby pravděpodobně převažuje nad rizikem) (18).
- Doporučení je třeba individualizovat.
- Před předepsáním ET/EPT je vhodná diskuse o životním stylu a alternativní léčbě.
- Zásadní pro prospěch ET/EPT je zahájení aplikace již v době přechodu k menopauze nebo co nejdříve po menopauze. Studie potvrzují hypotézu „kritického okna příležitosti“.
- Pro ET/EPT by měla být použita co nejnižší účinná dávka podávaná pouze po dobu trvání středně těžkých a těžkých potíží.
- Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnotit se zaměřením na výskyt rizikových faktorů a nové poznatky.
- Ženy, které se rozhodnou užívat ET/EPT déle než 5 let, mají být informovány o potenciálním riziku.
- Při změně aplikační cesty a režimu EPT pro výskyt nežádoucích účinků je vhodné zvolit i odlišné steroidy.

Prospěch ET/EPT

Ovlivnění symptomů (19, 20)

- Návaly horka: ET/EPT, tibolon příznivě ovlivní tíži (A).
- Vaginální symptomy: lokální a vaginální estradiol zlepšuje projevy vaginální atrofie, hypereaktivního močového měchýře, snižuje výskyt infekcí uropoetického systému (A).
- Nálada: ET/EPT zvýší kvalitu života (B).
- Sexuální funkce: tibolon zvýší uspokojení, touhu, vzrušení a receptivitu (B).

Dlouhodobý prospěch

- Fraktury:
 - EP/EPT je prevencí fraktur krčku stehenní kosti a obratlů.
 - Tibolon snižuje riziko osteoporotických fraktur u žen starších 60 let (A).

- Karcinom tlustého střeva: EPT (A) a tibolon (B) snižuje riziko vývoje karcinomu.
- Mortalita: ET je spojena se 40% snížením mortality u mladších postmenopauzálních žen (B).

Neutrální účinek

- Kognice: po menopauze ET/EPT pravděpodobně neovlivní kognitivní funkce (B).
- Symptomy: vaginální aplikace estriolu dvakrát týdně nestimuluje endometrium, není nutné doplnění progestogeny (B).
- Trombóza: transdermální estrogeny jsou zřejmě bezpečnější než orální aplikace (C).
- Kardiovaskulární systém:
 - Nízké dávky estrogenů zřejmě nezvyšují riziko náhlé cévní mozkové příhody (C).
 - Základní výzkum, experimenty na zvířatech a observační studie dokládají snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění při ET, zatímco intervenční studie upozorňují na riziko podávání u starších postmenopauzálních žen (B).

Rizika ET/EPT

- Trombóza: EPT a raloxifen zvyšují riziko tromboembolických příhod dvojnásobně oproti základním rizikovým faktorům (věk, BMI, trombofilie, chirurgické výkony, imobilita) (A) (21).
- Karcinom prsu (22)
ET zvyšuje riziko vývoje karcinomu prsu po více než 5 letech užívání (B).
EPT zvyšuje riziko invazivního karcinomu prsu, který se může vyskytnout během 3–5 let od zahájení a progresivně se zvyšuje s trváním léčby (B).
U podskupiny žen, která zahajuje užívání ET/EPT WHI neprokázala zvýšení rizika po 5,2 letech, pokud začíná užívání ET/EPT až několik let po menopauze (B).
Zvýšení rizika se vrací na úroveň žen neléčených asi za 3–5 let od ukončení substituce (B).
Zvýšení rizika při EPT je vyšší u štíhlých žen (C).
Konkrétní ženu nelze přesně informovat o výši rizika z důvodu vlivu doby, která uplynula od menopauzy, délky užívání, BMI, řady faktorů genotypu (například polymorfismus estrogenových receptorů, enzymů zodpovědných za metabolismus steroidů), pravděpodobně typu progestogenu, rodinné anamnézy karcinomu prsu (C) (23–26).

Jiné

- Kognice: ET/EPT zahájená po 65 roce věku zvyšuje riziko demence (B). Deficit estrogenů

po menopauze snižuje dostupnost glukózy pro mozek. Hypometabolismus mozku je známým předchůdcem závažných neurodegenerativních stavů – Huntingtonovy nemoci, Parkinsonovy nemoci a Alzheimerovy demence. Výsledky probíhajícího výzkumu dokládají, 1) zvýšení rizika po menopauze, 2) přítomnost kritické doby pro zajištění účinnosti ET. Estrogenní substituce zahájená již v perimenopauze má prospěšný vliv na bioenergetiku mozku a naopak podání ET za několik let po menopauze je neúčinné nebo nebezpečné. Hormonální stav organismu výrazně ovlivňuje kognici a správně načasovaná ET je zásadní pro udržení kognitivní funkce. Není jasné, zda je kritické okno příležitosti závislé na přítomnosti zdravých buněk, nebo zda se jedná o snížení počtu ER nebo změnu poměru ER α /ER β (27).

- Náhlá cévní mozková příhoda: standardní dávky orální ET/EPT mohou zvýšit riziko (B) (28)
- Ovarium: dlouhodobá ET může vést k malému zvýšení rizika vývoje karcinomu ovaria (C) (29–34).
- ET samotná zvyšuje riziko karcinomu endometria a EPT zvyšuje výskyt cholelitiázy (A).

Absolutní kontraindikace ET/EPT

- Karcinom prsu
- Karcinom endometria – nově diagnostikovaný
- Neobjasněné děložní krvácení
- Akutní onemocnění jater a chronické onemocnění jater s poruchou jaterních funkcí
- Akutní hluboká žilní trombóza
- Infarkt myokardu
- Cerebrovaskulární onemocnění
- Aktivní systémový lupus erythematosus

Situace vyžadující speciální posouzení pro doporučení ET/EPT

1. Stav po léčbě karcinomu endometria a ovaria – k zahájení ET/EPT se vyjadřuje onkolog.
2. Familiární kombinovaná hyperlipidemie a hypertriglyceridemie – ET může zvýšit, především v závislosti na aplikační formě, plazmatickou koncentraci triacylglycerolů. Nevhodné je proto podání estrogenů v perorální formě.
3. Prokázaná endometrióza – ET může vést k exacerbaci potíží.
4. Přítomnost děložního leiomyomu – EPT může indukovat růst.
5. Hluboká žilní trombóza v anamnéze – před doporučením ET/EPT je vhodná konzultace hematologa.

6. Onemocnění žlučníku – orální formy ET/EPT podporují změny ve složení žluči. K úpravě nedochází ani po ukončení léčby. S trváním léčby narůstá u rizikové skupiny žen počet cholecystektomií (35).
7. Migrenózní cephalea a epilepsie – spouštěcím faktorem mohou být cyklické změny hormonálních hladin.

Nehormonální farmakologická léčba

vitamin E

fytoestrogeny

neuroendokrinní látky

selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

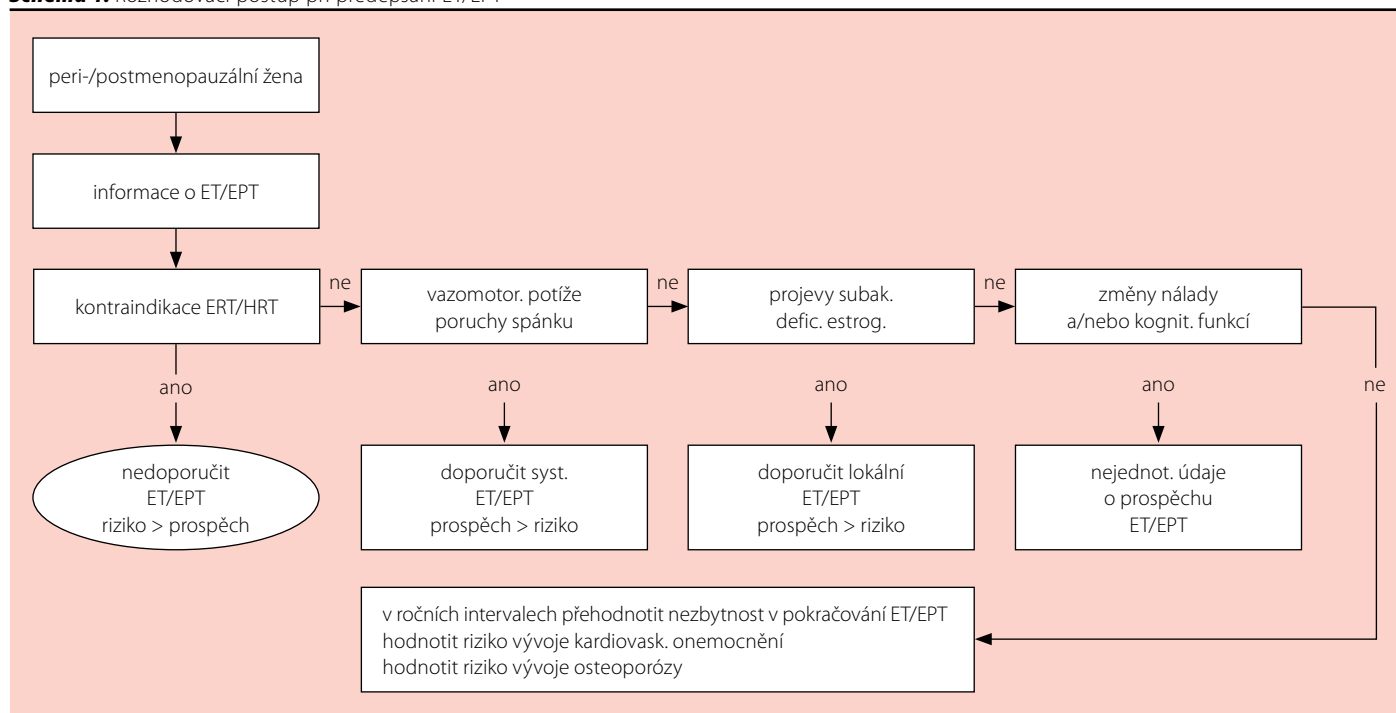
analogy kyseliny γ aminomáselné (GABA)

kyselina listová

- Vitamin E není účinnější než placebo.
- Fytoestrogeny jsou látky se slabou estrogení aktivitou obsažené v rostlinách. Ve formě potravinových doplňků jsou nabízeny jako bezpečné řešení vazomotorických potíží (36). Největší pozornost je věnována izoflavonům obsaženým v sóji a v červeném jeteli. Účinnost a bezpečnost fytoestrogenů je zdůvodňována nízkým výskytem vazomotorických potíží a karcinomu prsu v asijských zemích, kde ženy kryjí převážnou část požadavků na bílkoviny sójou. Studie věnované této problematice se většinou shodují v tom, že fytoestrogeny z extraktů sóji a červeného jetele neovlivní návaly horka. Hodnocení účinku fytoestrogenů je však problematické, protože množství v extraktech může ovlivnit lokalita pěstování, doba sklizně, klima a způsob extrakce.
- Posouzení bezpečnosti izoflavonů ve vztahu k prsu zůstává i nadále otevřené z řady důvodů. V experimentu jsou zpravidla používány podstatně vyšší koncentrace než ve stravě. V pokusech na zvířatech nebyl výskyt karcinomů prsu ovlivněn. Je možné, že pro ochranu prsu je důležité působení izoflavonů již od dětství. Podobně je pravděpodobné, že strava bohatá na sóju požívaná již v době puberty může snížit výskyt návalů horka v období menopauzy. Zajímavé informace o nízké prevalenci návalů horka u asijské populace poskytly studie, které porovnávaly subjektivní údaje Japonek a Evropanek s objektivním průkazem VMS měřením kožní vodivosti (37). Frekvence VMS byla v obou skupinách shodná a lišily se pouze v subjektivním hodnocení nebo lépe ve výrazech, které ženy používaly pro popis potíží a v přístupu

k tomu, co Japonky byly ochotné akceptovat jako předmět diskuze. Nový pohled na výskyt VMS přinesly také studie genetického polymorfismu.

- Mimořádná pozornost je v posledních letech věnována equolu, který lze zařadit mezi selektivní modulátory estrogenových receptorů preferující podskupinu estrogenových receptorů ER β (27). Equol je produktem zpracování izoflavonu daidzenu střevními bakteriemi. Po požití sóji ovšem produkuje equol pouze třetina jedinců. U žen, které tvoří equol, vykazují sojové potraviny příznivý vliv na kardiovaskulární systém, skelet a snižují riziko vývoje karcinomu prsu.
- Antidopaminergní látky jsou asi 1,5–2× účinnější než placebo. Clonidin, který je centrálně působícím agonistou α_2 adrenergních receptorů, je mírně účinnější než placebo. Práh pro pocení pravděpodobně snižuje inhibicí uvolnění noradrenalinu.
- Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu jsou méně účinné než ET/EPT, ale nadějně u žen s kontraindikacemi ET/EPT. Zvažuje se možnost kombinace SSRI a EPT s cílem potencovat účinek SSRI co nejnížší dávkou estrogenů. Přestože se zdá, že novější antidepresiva budou slibným řešením návalů horka, mohou být kontraindikována u žen s karcinomem prsu léčeným tamoxifenem. Především paroxetin a fluoxetin inhibují enzym zodpovědný za vznik endoxifenu, který je aktivním metabolitem tamoxifenu. K řešení vazomotorických potíží se doporučuje venlafaxin v denní dávce 37,5–75 mg.
- Gabapentin je strukturálně příbuzný neurotransmiteru kyselině γ -aminomáselné (GABA) a v současné době se využívá jeho antikonvulzivní účinek (38, 39). V randomizovaných studiích dávka 900 mg/den snížila frekvenci a intenzitu návalů horka o 66 %. Novější generací látek připomínajících mechanismem účinku gabapentin je pregabalin. V dávkách 75 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně snížil frekvenci návalů horka na 65 % a 71 %.
- Kyselina listová působí na úrovni mozku obdobně jako antidepresiva interakcí s receptory pro noradrenalin (inhibiční účinek) a receptory pro serotonin (stimulační účinek). Mechanismus účinku kyseliny listové na návaly horka zřejmě odpovídá mechanismu ET.

Schéma 1. Rozhodovací postup při předepsání ET/EPT

Pozdní důsledky deficitu estrogenu

Prevence a léčba osteoporózy

Za jediné východisko ze současné závažné situace, kdy stárnutí populace vede k dramatickému vzestupu výskytu fraktur, lze považovat pouze jasné definování optimálních, primárně preventivních strategií a neúčinnější a nejméně nákladné léčby. Cílem primární prevence osteoporózy je dosažení maxima kostní hmoty podmíněného geneticky a jeho udržení. Sekundární prevence má zabránit akcelerovanému úbytku kostní hmoty při deficitu estrogenu po menopauze.

Základem prevence a léčby je úprava stravy s dostatečným příjmem vápníku, bílkovin a vitamínu D a přiměřená fyzická aktivita zahrnující správné provádění běžných denních činností a vhodnou formu pravidelného cvičení.

Doporučený denní příjem vápníku je 1 g před menopauzou a 1,5 g v postmenopauze.

Především v zimních měsících by měl být dodán vitamin D v denní dávce 400 IU.

Cvičení u dospělých žen stabilizuje kostní hmotu, ale nevede k jejímu nárůstu. U starších jedinců s osteoporózou nenahradí medikamentózní léčbu, ale je důležitým prostředkem ke snížení rizika pádů. V prvních letech po menopauze dochází ke ztrátě asi 4 % svalové hmoty a klesá svalová síla. Cvičení zvýší pohyblivost, vytrvalost, rovnováhu a stabilitu a přispívá k nárůstu svalové hmoty a tonu a ke zmírnění bolestí. Základem cvičebního programu je cvičení se zátěží (po-

silování). Účinek cvičení ovlivňuje jeho typ, intenzita, trvání a frekvence. Především u starších osob s dlouhodobě sedavým způsobem života je vhodné začínat s krátké trvající a nízkou úrovní cvičení. U netrénované ženy se musí pohybový systém na zátěž postupně adaptovat. Dobře tolerovaná je doba 5–10 minut na počátku s postupným prodlužováním na 30–45 minut v závislosti na stupni zvolené zátěže. Součástí každé lekce by měly být rozcvičení (zahřátí) a závěrečná relaxace. Přestávka mezi dvěma lekcemi nemá být delší než jeden den, ale nemá se ani zkracovat. Při vyšší frekvenci může postupně narůstat únava a riziko poranění. V prvních hodinách má být zajištěn dohled nad správným provedením cviků. Vhodnou formou fyzické aktivity je rázná chůze po dobu 15–20 minut tři až čtyřikrát týdně, která ovlivňuje skelet jako celek.

V přítomnosti vazomotorických potíží a při vyloučení kontraindikací je metodou volby v prevenci fraktur u žen s osteopenií a zrychleným úbytkem kostní hmoty v prvních letech po menopauze hormonální substituční léčba. Léčba trvající alespoň 5 let snižuje riziko fraktur o 50 %. Alternativou je užití tibolonu, který na kost působí jako estrogen. Po ukončení hormonální substituce se skelet vrací na úroveň žen neléčených.

Prevencí fraktur při osteoporóze je pouze dlouhodobá léčba, která musí být bezpečná nejenom z hlediska kvality kosti, ale také pro jiné tkáně a orgánové systémy. Léčbou osteoporózy je podání antiresorpčně působí-

cích selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM), bisfosfonátů a kalcitoninu. U žen s vysokým rizikem zlomenin zvrátí průběh nemoci teriparatid, který stimuluje novotvorbu kosti. Dlouhodobá ET/EPT není považována za bezpečnou (40). Diskutuje se použití ultra nízkých dávek ET u déle postmenopauzálních žen s plazmatickou koncentrací estradiolu méně než 5 pg/ml i při chybění návalů horka (41). Úvahy o riziku a bezpečnosti dlouhodobé ET/EPT by mohlo ukončit zavedení nových tkáňově selektivních estrogenových komplexů (TSEC), které by si měly zachovat příznivý vliv estrogenů a vyloučit nežádoucí účinky progestagenů především na prs.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Rozdílné výsledky observačních studií, experimentů na zvířatech a studie WHI vedly k vývoji hypotézy načasování ET/EPT (42, 43). Předpokládá se, že ET/EPT je prevencí urychlené progresy aterosklerózy pouze tehdy, když je zahájena co nejdříve po menopauze, před vývojem pokročilých aterosklerotických plátů (44, 45). V současné době probíhají ověřující prospektivní randomizované studie Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) a Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) (46).

V multicentrické studii SWAN provedené v USA u pěti etnických skupin peri- a časně postmenopauzálních žen s návaly horka ve věkovém rozmezí 45–58 let prokázala redukci

dilatace zprostředkované tokem, výraznější kalcifikace aorty, zvýšení kardiiovaskulární reaktivity na stres, zvýšenou kardiální kontrolu sympatikem a sníženou kontrolu vagem (47). Nabízí se otázka, zda by mohly být návaly horka v perimenopauze signálem nepříznivých cévních změn (47, 48).

Závěr

Neúčinnějším řešením časných projevů deficitu estrogenů v postmenopauze je hormonální substituční léčba. Zahájení ET/EPT v období peri- a časné postmenopauzy s co nejnižšími účinnými dávkami minimalizuje nežádoucí projevy a zajistí převahu prospěchu nad rizikem. V případě kontraindikací lze doporučit bezpečnější, ale méně účinné nehormonální alternativy. Hormonální substituce není vhodná pro prevenci a léčbu pozdních důsledků menopauzy.

Literatura

- Eddy D. Designing a practice policy: standards, guidelines, and options. *JAMA*, 1990; 263: 3077–3084.
- The North American Menopause Society develops consensus opinions. *Menopause* 1998; 5: 67–68.
- Teede HJ, Vincent A. Hormone therapy. Where are we now? *Australian Family Physician* 2011; 40: 280–285.
- Sturdee DW. The menopausal hot flush-Anything new? *Maturitas* 2008; 60: 42–49.
- Andricoula M, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric* 2009; 12: 3–15.
- Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10: 247–257.
- Dormire SL, Bongiovanni R. Norepinephrine activity, as measured by MHPG, is associated with menopausal hot flushes. *Climacteric* 2008; 11: 397–403.
- Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *JAMA*, 2005; 118: 1245–1305.
- Hall E, Frey BN, Soares CN. Non hormonal treatment strategies for vasomotor symptom: a critical review. *Drugs*, 2011; 71: 287–304.
- Pachman DR, Jones JM, Loprinzi ChL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *International J of Womens Health*. 2010; 2: 123–135.
- Lipov EG, Lipov S, Joshi JR, et al. Stellate ganglion block may relieve hot flashes by interrupting the sympathetic nervous system. *Medical Hypotheses* 2007; 69: 758–763.
- Lipov EG, Joshi JR, Sanders S, Slavin KV. A unifying theory linking the prolonged efficacy of the stellate ganglion block for the treatment of chronic regional pain syndrome (CRPS), hot flashes, and posttraumatic stress disorder (PTSD). *Medical Hypotheses* 2009; 72: 657–661.
- Pachman DR, Barton D, Carns PE, et al. Pilot evaluation of a stellate ganglion block for the treatment of hot flashes. *Support Care Cancer*, 2010.
- Grady D. Postmenopausal hormones-therapy for symptoms only. *N Engl J Med*, 2003; 348: 183–187.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoiu SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1–66.
- Stuenkel CA, Gass MLS, Manson JE. A decade after the Womens health initiative-the experts do agree. *Fertil Steril* 2012; 98: 313–314.
- Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Osmanagaoglu T, et al. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 84: 384–393.
- The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–271.
- MacLennan AH, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001, CD002978.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 18: CD001500.
- Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 689–696.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 2004; 1684–1692.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with difference hormone replacement therapies results from the E3N cohort study. *Breast cancer Res Treat*, 2008; 107: 103–111.
- Justenhoven Ch, Obazee O, Brauch H. The pharmacogenomics of sex hormone metabolism: breast cancer risk in menopausal hormone therapy. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 659–675.
- Kokolus KM, Hong CC, Repasky EA. Feeling to hot or cold after breast cancer: is it just a nuisance or potentially important prognostic factor? *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 662–680.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65–73.
- Hamilton TR, Rettberg JR, Mao Z, et al. Hippocampal responsiveness to 17 β -estradiol and equol after long-term ovariectomy: implication for a therapeutic window of opportunity. *Brain Res*, 2011; 16: 1–13.
- Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a metaanalysis. *BMJ* 2005; 330: 342.
- Folsom AR, Anderson JP, Ross JA. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. *Epidemiology* 2004; 15: 100–104.
- Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, et al. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 2253–2259.
- Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006; 4: 1397–1405.
- Moorman PG, Schildkraut JM, Calingaert B, et al. Menopausal hormones and risk of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 76–82.
- Pike MC, Pearce CL, Peters R. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population based case-control study. *Fertil Steril* 2004; 82: 186–195.
- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2005; 293: 330–339.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*, 2005; 293: 330–339.
- Nelson HD, Vesco K-K, Hanney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–2071.
- Kronenberg F. Menopausal hot flashes: A review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr* 2010; 140: 1380S–1385S.
- Gawees S, Ewies AA. Folic acid supplementation cures hot flushes in postmenopausal women. *Med Hypotheses*, 2010; 74: 286–288.
- Mischoulon D, Raab MF. The role of folate in depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 28–33.
- Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: A systemic review to update the U.S. preventive services task force recommendations. *Ann Intern Med* 2012; 157: 1–10.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 443–451.
- Gabriel SR, Carmona L, Roque M, et al. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 18, CD002229.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–1477.
- Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present, and future in perspective. *Climacteric* 2012; 15: 217–228.
- Novella S, Dantas AP, Segarra G. Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth? *Frontiers in Physiology* 2012; 3: 1–8.
- Miller VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res* 2: 228–239.
- Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease. Findings from Study of womens health across the nation heart study. *Circulation* 2008; 118: 1234–1240.
- Thurston RC, Christie IC, Mathews KA. Hot Flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause* 2010; 17: 456–461.
- Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, CD001395.

Článek přijat redakcí: 2. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 3. 11. 2012

doc. MUDr. Taťána Rešlová, CSc.

Por. gyn. klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
tana.reslova@seznam.cz