

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Martina Kejhová

**Hormonální a nehormonální metody léčby klimakterických
symptomů**

Vedoucí práce: Mgr. Radmila Dorazilová

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 28. dubna 2022

.....

podpis

Děkuji vedoucí mé bakalářské práce, Mgr. Radmile Dorazilové, za odborné vedení, rychlou zpětnou vazbu, rady a připomínky a také za trpělivost a pochopení. Děkuji také všem ostatním za pomoc a rady, které mi poskytli během tvorby bakalářské práce. Děkuji celé své rodině za podporu během studia.

ANOTACE

Typ práce: Bakalářská

Téma práce: Léčba klimakterických symptomů

Název práce: Hormonální a nehormonální metody léčby klimakterických symptomů

Název práce v AJ: Hormonal and non-hormonal methods of treatment of climacteric symptoms

Datum zadání práce: 30-11-2021

Datum odevzdání práce: 28-4-2022

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Kejhová Martina

Vedoucí práce: Mgr. Radmila Dorazilová

Oponent práce: Mgr. Martina Havlíčková

Abstrakt v ČJ: Klimakterium je období v životě ženy, kdy dochází k postupnému vyhasínání funkce vaječnicků, což vede k poklesu hladin hormonů progesteronu a estrogeneru. S poklesem hormonů se začínají u žen projevovat symptomy typické pro toto období. Klimakterické symptomy zhoršují stav fyzického a psychického zdraví a snižují kvalitu života ženy v tomto období. Přehledová bakalářská práce se zabývá hormonálními a nehormonálními metodami léčení klimakterických symptomů a porovnává jejich působnost na kvalitu života žen. Poznatky jsou dohledány v databázích EBSCO, PubMed a Google Scholar.

Abstrakt v AJ: Climacterium is a period in a woman's life when the function of the ovaries gradually ceases, leading to a decrease in the levels of the hormones progesterone and estrogen. With the decline in hormones, women begin to experience symptoms typical of this period. Climacteric symptoms worsen the state of physical

and psychological health and reduce the quality of life of a woman during this period. The thesis deals with hormonal and non-hormonal methods of treatment of climacteric symptoms and compares their effect on the quality of life of women. The findings are retrieved from EBSCO, PubMed, and Google Scholar databases.

Klíčová slova v ČJ: klimakterium, vazomotorické symptomy, alternativní léčba, jóga, hormonální výkyvy, perimenopauza, menopauza, postmenopauza, nehormonální léčba, hormonální léčba, aromaterapie

Klíčová slova v AJ: climacterium, vasomotor symptoms, alternative treatment, yoga, hormonal swings, perimenopause, menopause, postmenopause, non-hormonal treatment, hormonal treatment, aromatherapy

Rozsah: 39 stran \ 0 příloh

Obsah

ÚVOD	7
1. POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI	10
2 HORMONÁLNÍ METODY LÉČBY	12
Hormonální substituční terapie, hormonal replacement therapy (HRT)	12
2.1 Poznatky o rizicích užívání HRT	13
2.1.1 Karcinom prsu.....	13
2.1.2 Karcinom endometria.....	14
2.1.3 Karcinom vaječníku.....	14
2.1.4 Karcinom tlustého střeva a konečníku (CRC)	15
2.1.5 Kardiovaskulární onemocnění (KVO).....	16
3 NEHORMONÁLNÍ METODY LÉČBY KLIMAKTERIA	18
3.1 Fezolinetant	18
3.2 Stauntonia hexaphylla a Vaccinium bracteatum(SHVB)	20
3.3 Jóga	21
3.4 Akupunktura	23
3.5 Aromaterapie.....	24
3.6 Jiné bylinné a dietní doplňky	26
3.6.1 Levandulové kapsle	26
3.6.2 Pupalkový olej.....	26
3.6.3 Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)	27
3.6.4 Vitamín E	27
3.6.5 Hořký pomeranč (citrus aurantium).....	28
3.6.6 Schisandra čínská.....	28
3.6.7 Maca (Lepidium meyenii)	29
3.7 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků	30
ZÁVĚR	31
Seznam zkratk.....	37

ÚVOD

Klimakterium je obdobím přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem senia, ve kterém dochází k fyziologickému poklesu funkce ovarií a následným endokrinním, somatickým a psychickým změnám. Podle WHO (1981) je definováno jako období začínající přibližně jeden rok před menopauzou a charakterizované již nastupujícími klinickými obtížemi. Fyziologicky se vyskytuje mezi 45. a 60. rokem věku, nástup tohoto procesu před 40. rokem označujeme jako předčasné ovariální selhání. Období klimakteria zahrnuje premenopauzu, menopauzu a postmenopauzu.

Prvotní anatomickou změnou v klimakteriu je zmenšení ovaria. Na endometriu lze pozorovat nadměrnou tvorbu tkáně v období premenopauzy a následnou atrofii. Pochva začíná ztrácet schopnost elasticity a zkracuje se. To také souvisí s výskytem symptomu, kterým je vaginální suchost (VD). Změny jako je ztenčení poševní sliznice, snížené vaginální prokrvení a změna poševního mikrobiomu, úzce souvisí s výskytem vaginální suchosti, která může vést k bolestivému pohlavnímu styku, ztrátě libida a snížené sexuální spokojenosti. Dále můžeme pozorovat postupné snížení elasticity pojivové tkáně, projevy osteoartropatie, osteoporózy, redistribuci podkožního tuku, zvýšení pigmentace kůže, její ochabování a šupinatění. Dochází ke zhoršování funkčních parametrů ledvin a gastrointestinálního traktu (snížení objemu žaludku, acidity sekretu a motility traktu), centrálního nervového systému (atrofie frontálního a okcipitálního laloku). Prsy atrofují, jsou menší a nejsou již pevné, bradavky se zmenšují, ztrácejí erektilitu, atrofuje rovněž žlázová tkáň. Výjimkou nejsou ani potíže psychické.

Premenopauza je obdobím s dosud zachovaným menstruačním cyklem do 12 měsíců před menopauzou, kdy se již objevují příznaky akutního klimakterického syndromu. Těmito příznaky jsou vazomotorické symptomy (VMS), charakterizované jako noční pocení (NS) a návaly horka (HF). Vazomotorické symptomy se vyskytují až u 80% žen. Průměrná doba, kdy ženy udávají výskyt VMS je 7,4 let. V průměru je udáváno 4-5 návalů horka za den. Jsou však případy, které udávají i kolem dvaceti návalů horka denně.

Menopauza označuje poslední menstruační období, tedy krvácení řízené ještě ovariální funkcí. Průměrným věkem menopauzy je 49–51 let. Jedná se o poslední krvácení, které se určuje po 12. měsících nepřítomnosti menstruačního cyklu. Určuje

se tedy retrospektivně. Do roku 2030 bude na celém světě přibližně 1,2 miliardy žen v menopauze nebo postmenopauze.

Postmenopauza je období, které začíná jeden rok po posledním menstruačním krvácení. V postmenopauze jsou trvale zvýšené hladiny folikulo stimulujícího hormonu (FSH) a zároveň dochází i k minimální produkci estrogenů.

V období Senia lze pozorovat ústup sekundárních pohlavních znaků v důsledku snížení produkce anabolických steroidů v nadledvinách po 60. roce věku. Nepříjemné stavy způsobené návaly horka a nočním pocením jsou hlavním důvodem, proč ženy v souvislosti s menopauzou vyhledávají odbornou lékařskou pomoc. Středně těžká až závažná VMS je také spojena s významnými problémy souvisejícími se spánkem, kvalitou života (QoL) a depresí.

Hormonální substituční terapie (HRT) přestala být oblíbenou metodou léčby klimakterických symptomů po vyhlášení prvních výsledků Women's Health Initiative (WHI) v roce 2002, které ukázaly, že HRT má spíše škodlivé než příznivé účinky. Negativní výsledky studie byly velmi mediálně podporovány, vyvolaly paniku mezi některými uživateli a nové pokyny pro lékaře k předepisování HRT. Jasnou zprávou z médií bylo, že HRT má pro všechny ženy více rizik než přínosu. Potencionální souvislosti se zvýšeným rizikem vzniku hormonálně závislých rakovin u žen a prokázané riziko mrtvice a žilního tromboembolismu odrážejí ženy od užívání HRT. Kvůli zdravotním rizikům, která jsou spojena s hormonální terapií však spousta žen nemůže nebo ji jednoduše odmítá užívat. Mnoho žen hledá komplementární a alternativní medicínu (CAM) pro zvládnutí nepříjemných příznaků, spojených s klimakteriem. S tím souvisí potřeba nehormonální terapie pro úlevu od obtěžujících vazomotorických symptomů, která je bezpečná a hlavně účinná (Avis NE, et al., 2018, s.629-640.) (FAIT, Tomáš. 2018, s. 9-19) (CAGNACCI et al., 2019, č.9) (JOHNSON et. al., 2019, 1-9) (DEPYPERE et.al., 2021, s. 681-694).

CÍL 1: Sumarizovat aktuální dohledané poznatky o účincích a rizicích hormonální substituční terapie.

CÍL 2: Sumarizovat aktuální dohledané poznatky o účincích alternativních, nehormonálních metod léčby klimakterických symptomů.

Vstupní literatura:

PROCHÁZKA, Martin. Porodní asistence. Praha. Maxdorf, 2020, Jessenius. ISBN 978-80-7345-618-4.

PILKA, Radovan. Gynekologie. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-530-9.

FAIT, Tomáš. *Klimakterická medicína*. Maxdorf, 2018. ISBN 978-80-7345-594-1.

NORTHROP, Christiane. *Madrosc menopauzy*. Cojanato, 2020. ISBN 978-83-6386-049-3.

HUBÁČEK, Miroslav, SCHOSTAK, Monika a spol. *Hormonální jóga*. Fontána, 2015. ISBN 978-80-7336-787-9.

FIBAEK, Caroline a FURST, Stine. *Hormony v harmonii*. Grada, 2018. ISBN 978-80-271-0607-3.

1. POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

ALGORITMUS REŠERŠNÍ STRATEGIE

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

Klíčová slova v ČJ: klimakterium, klimakterické symptomy, hormony, alternativní léčba, jóga, homeopatika, hormonální výkyvy, perimenopauza, menopauza, postmenopauza, nehormonální léčba, hormonální léčba, aromaterapie

Klíčová slova v AJ: climacterium, climacterial symptoms, hormones, alternative treatment, yoga, homeopathics, hormonal swings, perimenopause, menopause, postmenopause, non-hormonal treatment, hormonal treatment, aromatherapy

Jazyk: anglický, český, slovenský

Období: 2017–2022

Nalezeno: celkem 112 dokumentů

Vyřazující kritéria: nerecenzovaná periodika

duplicitní dokumenty

dokumenty, které se netýkají cílů

dokumenty nesplňující kritéria

kvalifikační práce

Databáze: PubMed, EBSCO, Google Scholar

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů

PubMed- 18

EBSCO- 2

Google Scholar- 5

Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů

BMC Complementary Medicine and Therapies - 1 dokument

British Medical Journal - 2 dokumenty

Expert Opinion on Investigational Drugs - 1 dokument

Food & Nutrition Research – 2 dokumenty

Frontiers in Endocrinology – 2 dokumenty

Indonesian Journal of Medicine- 1 dokument

International Journal of Cancer - 1 dokument

International Journal of Yoga - 1 dokument

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology - 1 dokument

Journal of Evidence-Based Integrative Medicine - 1 dokument

Journal of Herbmed Pharmacology -1 dokument

Journal of Menopausal Medicine – 3 dokumenty

Journal of Pharmacy and Pharmacology – 1 dokument

Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition – 1 dokument

Medicina - 2 dokumenty

Menopause - 1 dokument

Obstetrics and Gynecology Clinics of North America - 1 dokument

Plos one – 1 dokument

Post Reproductive Health - 1 dokument

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 25 dohledaných dokumentů.

2 HORMONÁLNÍ METODY LÉČBY

Hormonální substituční terapie, hormonal replacement therapy (HRT)

Dle nejnovějších poznatků zůstává hormonální substituční terapie (HRT) nejúčinnější léčbou VMS a genitourinárního syndromu menopauzy (GSM). Bylo prokázáno, že HRT zabraňuje ztrátě kostní hmoty a díky tomu i následným frakturám. Po zveřejnění výsledků WHI (Women's Health Initiative) z roku 2002, které hlásily celkové zvýšené riziko rakoviny prsu, srdečních onemocnění, mrtvice a žilního tromboembolismu, mnoho žen HRT přestalo užívat. Jako nejčastější důvod udávaly strach, že díky hormonální léčbě, budou mít rakovinu (38%). V roce 2016 byl proveden evropský průzkum, kde 61% žen uvedlo, že by užívání HRT neuvažovaly, protože se obávaly rakoviny prsu (25%), kardiovaskulárních onemocnění (34%) a také přibývání na hmotnosti (26%). I přesto, že VMS výrazně snižují ženám pohodlí a celkovou kvalitu života, udává se, že pouze 10-15% žen vyhledá odbornou lékařskou pomoc. V dalších letech byla provedena reanalýza studie WHI, kde nové studie ukázaly, že užívání HRT u žen mladších nebo u žen v rané postmenopauzálním fázi, mělo pozitivní vliv na snížení koronárních onemocnění a na kardiovaskulární systém. Ovšem i přesto bylo zjištěno, že se veřejné mínění o HRT dosud nijak podstatně nezměnilo, což vedlo k negativním důsledkům pro kvalitu života a zdraví žen (D'ALONZO M. et. al., 2019).

Následně provedené studie a analýzy potvrdily názor, že HRT je vysoce prospěšná, pokud je podávána symptomatickým ženám do deseti let od nástupu menopauzy, nebo také ženám symptomatickým, které jsou mladší šedesáti let. Negativní spojení s riziky o užívání HRT však přetrvávají dodnes (CAGNACCI, Angelo a Martina VENIER. 2019).

Článek Mehta J. společně s ostatními kolegy uvádí, že před zveřejněním výsledků WHI v roce 2002 byla HRT hojně využívána a byla uznávána jako vhodná a bezpečná metoda léčby VMS i pro prevenci chronických onemocnění, jako je i kardiovaskulární onemocnění (KVO). Výsledky WHI vyvolaly strach z rakoviny prsu a vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Tyto obavy byly vyvolány u žen, které perorálně užívaly konjugované koňské estrogény (CEE) a medroxyprogesteron acetát (MPA). To následně vedlo ženy k vysazení HRT. Užívání HRT je podle článku Mehta J. a spol doporučováno u symptomatických žen v menopauze po individualizaci a s

pravidelným přehodnocováním typu a dávky a způsobu užívání HRT (MEHTA, Jaya, Juliana M. KLING a JoAnn E. MANSON. 2021, č.3).

2.1 Poznatky o rizicích užívání HRT

2.1.1 Karcinom prsu

Karcinom prsu je nejčastěji diagnostikovaným karcinomem a stává se hlavní příčinou úmrtí u žen. Prevalence je až 1 z 8 žen, po věku 85 let v západních zemích. Článek D'alonzo M. a spol. odkazuje na stanovisko Severoamerické společnosti pro menopauzu (NAMS) z roku 2017, které tvrdí, že v účincích HRT na prsní tkáň mohou hrát roli různé faktory, kterými jsou například: různé typy estrogenu nebo progestogenu, stejně jako různé formulace, dávky, trvání, doby zahájení a charakteristiky pacientů. Jistě je třeba také zvážit jiné faktory, jako je body mass index (BMI), životní styl, kouření a požívání alkoholu (D'ALONZO M. et. al., 2019, č.9).

Závěrem studie Salagame U. a spol. bylo zjištěno, že současné uživatelky MHT (menopauzální hormonální terapie) mají přibližně dvojnásobnou pravděpodobnost vzniku estrogen pozitivní (ER+) rakoviny prsu ve srovnání s ženami, které MHT nikdy neužívaly. Došlo také k 2,3násobnému zvýšení pravděpodobnosti rozvoje ER+ PR+ (progesteron pozitivní) a ER+/PR+/ HER2- (negativní lidský epidermální růstový faktor 2) podtypů rakoviny prsu u současných uživatelek MHT oproti těm, které HRT nikdy neužívaly. V jejich analýze nebylo zjištěno, že by žádný z dalších podtypů rakoviny prsu měl významnou souvislost se současným užíváním MHT (SALAGAME Usha et. al. 2018, vol.13, č.11).

Výsledky studie Yany Vinogradové a spol. přinesly nové zobecněné odhady zvýšených rizik rakoviny prsu spojených s užíváním různých HRT ve Spojeném království. Studie byla zaměřena na všechny běžně předepisované typy HRT ve Spojeném království za poslední dvě desetiletí. Hodnoceny byly rozdíly v rizicích spojených s jednotlivými složkami hormonů používaných v HRT, včetně dydrogesteronu. Úrovně rizik se mezi typy HRT lišily, s vyššími riziky u kombinované léčby a při delší době užívání. Studie ukázala, že nejvíce zvýšené riziko u kombinovaných gestagenů bylo u norethisteronu a nejnižší u dydrogesteronu, který je nejméně běžně předepisován. Bylo tedy potvrzeno že nadměrné riziko představuje převážně dlouhodobá kombinovaná estrogenová a progestogenní léčba, přičemž nejnižší rizika jsou spojena s užíváním nejméně běžně předepisovaného

dydrogesteronu. Vzácně předepisovaný tibolon také vykazoval nízká zvýšená rizika. Dřívější dlouhodobé užívání pouze estrogenové terapie a minulé krátkodobé (<5 let) užívání estrogen-progestogen nebyly spojeny se zvýšeným rizikem (VINOGRADOVA, Yana, et. al., 2020, s.371-387).

2.1.2 Karcinom endometria

Přestože je estrogen nejefektivnější možnou léčbou VMS, u žen, které mají zachovanou dělohu je potřebná kombinovaná terapie s gestagenem a estrogenem, která ochraňuje dělohu před hyperplazií a karcinomem endometria, který je v USA 4. nejčastějším karcinomem u žen. Studie PEPI (Postmenopauzal Estrogen/Progestin Interventions) ukázala, že u žen s dělohou na samotné estrogenové terapii (ET) bylo pozorováno 34% zvýšení rizika endometriální hyperplazie, zatímco u žen na kombinované terapii bylo riziko 1% . Systematický přehled 28 studií publikovaných v roce 2016, který je zmíněn v článku autora Mehta J. et. al., poukazuje na zvýšené riziko rakoviny endometria, při užívání estrogenu bez gestagenu. I při intervalu užívání nižším než 5 let, přetrvává riziko vzniku endometriálního karcinomu déle než 10 let. Přehled studoval rozdíly ve formulacích kombinované hormonální terapie (HT) a zjistil, že kontinuální kombinovaná estrogen-progestogenová terapie může mít ochranné účinky na endometrium. Riziko se však může zvyšovat současným užíváním mikronizovaného progesteronu a sekvenčním užíváním norethisteronacetátu (MEHTA, Jaya, Juliana M. KLING a JoAnn E. MANSON. 2021, vol.12 č.3).

Článek autora D. Huber a spol. zabývající se riziky spojenými s karcinomy prsu, vaječnicků a endometria u nositelek mutace genu breast cancer (BRCA), které užívají HRT, odkazuje na studii autora Segev a kol. z roku 2015, která tvrdí, že nebyla nalezena spojitost mezi užíváním HRT a vznikem karcinomu endometria u nositelek mutace genu BRCA1 a BRCA2. Ovšem poukázala na výrazně zvýšené riziko vzniku karcinomu endometria, které bylo spojeno s léčbou pouze progestinem. Naopak bylo zjištěno nevýznamně snížené riziko spojené s léčbou estrogenem (HUBER, D. et. al., 2021, s. 2035-2045).

2.1.3 Karcinom vaječnicku

Vliv estrogenu na podporu rozvoje epiteliálního karcinomu vaječnicků je stále kontroverzní. Studie WHI nenalezla souvislost užívání oCEE+MPA se zvýšeným rizikem rakoviny vaječnicků po průměrně 5,6 letech, a to ani po 13letém kumulativním sledování. Studie Simin et. al. potvrdila tato data s nevýznamnou asociací u všech

uživatelék HRT. Ve studii Million Women Study se objevil nárůst incidence u současných uživatelék s delším trváním, riziko se významně neliší podle typu HRT nebo způsobu podání. Riziko se významně liší podle histologického typu, u současných uživatelék HRT je větší u serózních než u mucinózních, endometrioidních nebo jasnobuněčných nádorů. Nedávná metaanalýza 52 epidemiologických studií odhalila významné zvýšení rizika rakoviny vaječnicků u současných uživatelék HRT, a to i u těch, které užívají méně než pět let. U bývalých uživatelék se riziko snižovalo, čím dříve bylo užívání HRT ukončeno, avšak studie naznačuje přetrvávající riziko po vysazení na dalších 10 let. Riziko se také docela podstatně liší podle typu karcinomu. Je zvýšené pouze u dvou nejčastějších histologických typů, serózních a endometrioidních nádorů. Studie publikovaná v roce 2017 hodnotila souvislost mezi HRT a serózními hraničními tumory. Ve srovnání s ženami, které HRT neužívaly, mělo statisticky významně o 32 % vyšší riziko vzniku serózních hraničních tumorů bez korelace s délkou užívání (D'ALONZO M. et. al., 2019, č.9).

Ve studii Kotsopoulose et al. z roku 2006 Nebyla nalezena žádná významná souvislost s rizikem rakoviny vaječnicků a délkou užívání HRT Když byl zkoumán typ HRT, studie zjistila mírné zvýšení rizika rakoviny vaječnicků spojeného s jakýmkoli užíváním estrogenu a snížení rizika spojeného s jakýmkoli užíváním progestinu ve srovnání s nikdy neužívanou HST (HUBER, D. et. al., 2021, s. 2035-2045).

2.1.4 Karcinom tlustého střeva a konečníku (CRC)

Studie, zmíněná v článku Amitay E. L. a kol., přišla s výsledky, ve kterých je udáno, že užívání HRT u žen v postmenopauze bylo spojeno se snížením rizika CRC o 38% ve srovnání s ženami, které HRT nikdy pravidelně neužívaly. Současné užívání HRT bylo spojeno s 54% snížením rizika vzniku CRC. Použití estrogenové monoterapie bylo spojeno s 43% nižším rizikem CRC. Kombinovaná léčba estrogenem a progestinem byla spojena se 48% nižším rizikem CRC. V této studii nebyla žádná interakce mezi pravidelným užíváním HRT a účastí na screeningové endoskopii (AMITAY, E. L. et.al., 2020, s.1018-1026).

Užívání estrogenu a progestinu bylo spojeno s významným snížením výskytu kolorektálního karcinomu. Ženy, užívající HRT, měly méně případů rakoviny všech histologických typů. V případech, kdy ženy užívaly CEE samotnou anebo placebo, nebyly zjištěny žádné rozdíly ve výskytu kolorektálního invazivního karcinomu. Tento výsledek vedl k závěru, že ochranný účinek lze připsat progestinům. Studie Symer

MM. a kol. z roku 2018 prokázala snížení rizika kolorektálního karcinomu a také snížení úmrtí na kolorektální karcinom a úmrtnosti ze všech příčin při užívání HRT. Možným důvodem vlivu HRT na rakovinu tlustého střeva je převaha receptorů estrogenů v tlustém střevě, které, jak se zdá, ztrácí expresi během karcinogeneze. I přes existující pozitivní vlivy HRT, je v článku uvedeno, že poměr rizik a přínosů nečiní HRT vhodnou pro primární prevenci v běžné populaci (D'ALONZO M. et. al., 2019, č.9).

2.1.5 Kardiovaskulární onemocnění (KVO)

U postmenopauzálních žen, je zvýšen výskyt kardiovaskulárních příhod a onemocnění, s ním spojených. Pokud mají ženy výrazné projevy VMS je riziko KVO ještě vyšší, než u žen, které VMS nemají. Studie of Women's Health Across the Nation (SWAN) prokázala, že ženy s návaly horka měly vyšší subklinické KVO, včetně větší kalcifikace aorty, horší endoteliální funkci a vyšší tloušťku intimy media než ženy bez menopauzálních příznaků. Klinickými studiemi byl prokázán příznivý vliv HRT na rizikové faktory KVO. Ve studii WHI, byla HRT podávána asymptomatickým ženám roky po menopauze. Není tedy divu, že výsledky této studie nepotvrdily ochranný účinek HRT proti ischemické chorobě srdeční, žilní tromboembolii a cévní mozkové příhodě. Reanalýza údajů, kde byla použita věková stratifikace, uvádí snížení míry ischemické choroby srdeční a mortality ze všech příčin u žen, které užívaly HRT do 10 let od nástupu menopauzy. Dvě následné metaanalýzy, které používaly kumulovaná data z 23 a 30 randomizovaných klinických studií, uváděly pokles kardiovaskulárních chorob a mortality ze všech příčin u uživatelék HRT, kterým nebylo více jak 60 let, nebo HRT užívaly do 10 let od menopauzy. Novější randomizované studie testovaly hypotézu načasování, studie Early versus Late Intervention with Estradiol (ELITE) a Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), a zaznamenaly ochranný účinek HRT u mladých žen v blízkosti do menopauzy (CAGNACCI et al., 2019, č.9).

U žen s předčasnou menopauzou z důvodu chirurgického zákroku bylo prokázáno, že léčba estrogeny souvisí s významnou ochranou před ischemickou chorobou srdeční. Bylo také prokázáno, že příznivé účinky estrogenu jsou nejvýraznější u žen, které zahájily léčbu do 1 roku od zákroku. Pokud nejsou přítomny žádné kontraindikace, tak by podle článku Louise Newsonové, měly všechny ženy s předčasnou ovariální insuficiencí (POI) dostávat hormonální terapii alespoň do věku přirozené menopauzy (51 let). Naprosto se vyhnout HRT, může ovlivnit budoucí zdraví

ženy z hlediska vysokého rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění, nebo také osteoporózy (NEWSON, Louise., 2018 ,s. 44-49).

3 NEHORMONÁLNÍ METODY LÉČBY KLIMAKTERIA

V případě žen, které nemají možnost užívat HRT z důvodu kontraindikace, nebo ji jednoduše díky možnosti zvýšených rizik odmítají užívat, připadá v úvahu možnost nehormonální léčby VMS.

3.1 Fezolinetant

Z důvodu poklesu hladin estrogenu, nastává v těle ženy v průběhu klimakteria tzv. ztráta termoregulační kontroly. Principem je stažení zpětné vazby estrogenu na hypotalamus. Narušení této rovnováhy má za následek převažující aktivitu neuronů Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KND). Zvýšená aktivita KND následně změní aktivitu v mozku v oblastech, kde je termoregulační řídicí centrum v mediálním preoptickém jádru (MnPO). Následným efektem změny signalizace v neuroendokrinních okruzích v menopauze je výskyt VMS. Aktivita neurokini-3 receptoru (NK3R) hraje zásadní roli při modulaci termoregulačního centra způsobem vedoucím ke spuštění reakce návalu horka. NK3R je přítomen na neuronech Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KND), sloužících jako generátory pulsů gonadotropiny uvolňujícího hormonu (Gonadotropin-releasing hormone-GnRH), který má vlastnost regulace hladin pohlavních hormonů ve fázích menstruačního cyklu. Neurony KND také integrují neuroendokrinní kontrolu dalších funkcí včetně cirkadiálního rytmu, spánku a termoregulace.

Do klinického vývoje tedy nedávno vstoupila nová generace antagonistů NK3R, za účelem zjištění působnosti na VMS. Fezolinetant je antagonistou neurokinin-3 receptoru (NK3R) a v současné době se stal kandidátem v nejpokročilejší fázi klinického vývoje. Je prvním antagonistou NK3R vyvinutým za účelem léčby poruch zdraví žen. Účinnost fezolinetantu spočívá v jeho obsazení NK3R v mozku. Efektivně moduluje hypotalamus-hypofýza-gonadální (HPG) osu u potkanů při minimální účinné perorální dávce 3 mg/kg. Fezolinetant má vyšší účinnost na lidský NK3R v porovnání s krysou. Byla prokázána více než 450krát vyšší selektivita vůči souvisejícím receptorům HPG osy. První projevený účinek fezolinetantu v modelu VMS byl prokázán u ovcí po ovariektomii. Účinkem léčby bylo efektivní zabránění zvýšení tělesné teploty. Tato zjištění jsou doplněna mechanistickými studiemi, které byly prováděny na krysách po ovariektomii, z důvodu prokázání přímého působení

fezolinetantu na termoregulační centrum mozku (DEPYPERE, H. et.al., 2021, s. 681-694).

V termínu od 19. července 2017 do 19. září 2018 byla provedena randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 2b. Probíhala s paralelními skupinami s různým dávkováním, byla provedena na 51 místech ve Spojených státech. Screening zahrnoval návštěvu a základní hodnocení frekvence a závažnosti VMS, které byly zaznamenávány každou účastnicí do elektronického deníku v průběhu každého dne. Vhodné účastnice absolvovaly 12 týdnů studijní léčby. Návštěvy studijních míst proběhly alespoň jednou za 4 týdny během období léčby. Studie se tedy zúčastnily ženy v menopauze ve věku 40-65 let, které měly středně těžké až závažné VMS (více nebo rovno 50 HF za týden). Těmto ženám byl podáván fezolinetant 15, 30, 60, 90 mg dvakrát denně, nebo 30, 60, 120 mg jednou denně, nebo placebo po 12 týdnů. Z 352 léčených účastníků studii dokončilo 287. Všechny léčebné skupiny vykazovaly snížení frekvence středně těžkých a závažných VMS.

Všechny fezolinetantové režimy významně snížily frekvenci středně těžkých až závažných VMS v týdnech 4 a 12 na základě srovnání s placebem. Frekvence byla snížena o více než dva středně těžké/závažné VMS za den ve srovnání s placebem v týdnech 4 a 12 pro všechny dávkové skupiny fezolinetantu, kromě 15 mg dvakrát denně. Fezolinetant snížil střední/závažné VMS o přibližně 62 % až 81 % v týdnu 4, v závislosti na dávce, ve srovnání s přibližně 39% snížením u placeba. V týdnu 12 byly středně těžké/závažné VMS sníženy o přibližně 74 % až 87 % u fezolinetantu oproti 55 % u placeba. Zmírnění výskytu VMS minimálně o polovinu hlásilo 81,4 % až 94,7 % žen, oproti 58,5 % žen s placebem. Míry nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (TEAE) byly podobné napříč léčebnými skupinami, bez náznaku účinku dávky. Nejčastějšími TEAE byly nauzea, průjem, únava, infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, bolest hlavy a kašel. TEAE byly převážně mírné až střední, nevyskytly se žádné závažné nežádoucí účinky, které by souvisely s léčbou. Závěrem této studie, je tvrzení, že fezolinetant je dobře tolerovaná účinná nehormonální terapie, která rychle snižuje středně těžké a těžké menopauzální VMS (FRASER, Graeme L., et. al., 2020, s.382-392).

Fezolinetant se nyní již dostal do procesu studií fáze 3. Je zkoumán v rámci programu BRIGHT SKY: Skylight 1, Skylight 2, Skylight 4, Moonlight 1 a Moonlight 3. Skylights 1 a 2 jsou randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie,

trvající dvanáct týdnů. Zkoumají fezolinetant v dávce 30 mg nebo 45 mg jednou denně, přičemž do každé studie bylo zařazeno přibližně 450 žen. Následovalo prodloužení na celkem 52 týdnů za účelem posouzení účinnosti a bezpečnosti. Vedlejšími primárními cílovými body jsou změny závažnosti a frekvence VMS od výchozího stavu do čtvrtého a dvanáctého týdne. Sekundární výsledky měření zahrnují průměrnou změnu v Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) a celkovou bezpečnost, včetně endometriální bezpečnosti. Skylight 4 je dvojitě zaslepená studie na padesát dva týdnů. Zkoumá bezpečnosti a snášenlivosti fezolinetantu vs. placebo u přibližně 1 150 žen hledajících léčbu VMS související s menopauzou. Sekundární cílové parametry zahrnují hodnocení bezpečnosti endometria a zdraví kostí. Moonlight 1 je dvanáctitýdenní randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie s dvanáctitýdenní nekontrolovanou prodlouženou dobou podávání fezolinetantu u přibližně 300 žen v menopauze v Asii (Čína, Jižní Korea, Tchaj-wan). Primárním výsledkem je změna závažnosti a frekvence VMS od výchozího stavu do čtyř a dvanácti týdnů. Moonlight 3 je studie bezpečnosti a snášenlivosti fezolinetantu a placebo u přibližně 150 žen, které hledají léčbu VMS. Doba trvání studie je 52 týdnů.

Fezolinetant je nejpokročilejší antagonist NK3R ve stádiu klinického vývoje pro VMS, s nejrozsáhlejší a nahromaděnou databází údajů o klinické bezpečnosti a účinnosti u žen. Dosavadní výsledky prokázaly rychlé a účinné snížení frekvence a závažnosti VMS, což se promítlo do zlepšení kvality života související se zdravím. ukončení studie třetí fáze a vykazování údajů se očekává v roce 2021 (DEPYPERE, H. et.al., 2021, s. 681-694).

3.2 *Stauntonia hexaphylla* a *Vaccinium bracteatum*(SHVB)

Stauntonia hexaphylla je rostlina, která je široce používána jako tradiční bylinný lék. V Koreji, Japonsku a Číně se hojně užívá na revmatismus, osteoporózu a také jako analgetikum, sedativum a diuretikum. Závěrem článku Jaeyong Kim a kol. z roku 2021 je zjištěno, že Extrakt z listů *S. hexaphylla* (YRA-1909) měl protizánětlivou aktivitu in vitro a in vivo. Je tedy bezpečný a účinný i pro léčbu zánětu (LEE, Gyuok, et. al. 2020, 64) (KIM, Jaeyong, et. Al.,2021, 65).

Rostlina *Vaccinium bracteatum* (VB) patří do rodu Ericaceae . Její plody jsou v Koreji běžně známé jako „orientální borůvka“. Předchozí studie prokázaly, že VB má různé farmakologické účinky, včetně účinků proti únavě, také antimikrobiální,

antidiabetické a antioxidační účinky. Ochraňuje sítnici a má i antiproliferativní a protizánětlivé účinky. Již dříve bylo uvedeno, že plody VB vykazovaly antidepresivní vlastnosti, ochranné účinky na apoptózu vyvolanou oxidačním stresem. Byly zjištěny také sedativní a hypnotické účinky. V kombinaci ovocných extraktů SH byly zaznamenány antidepresivní účinky, zejména u vrozeného syndromu zarděnek a depresivních poruch s ním souvisejících. Byl tedy proveden experiment, jehož cílem bylo prozkoumat účinek SHVB na zmírnění návalů horka a postmenopauzální osteoporózu. Předmětem experimentu byly krysy. Experimenty byly schváleny Animal Ethical Committee of Jeollanamdo Institute for Natural Resources Research (JINR1908-2019). Veškeré postupy experimentu byly provedeny v souladu s Příručkou pro péči a používání laboratorních zvířat (Národní institut zdraví, Bethesda, MD, USA) a národním zákonem o ochraně zvířat Korejské republiky. Ve třináctém týdnu byla třiceti krysám provedena ovariektomie (OVX) a deset krys bylo operováno falešně (Sham). Po týdením zotavení po operaci byly OVX krysy náhodně rozděleny do tří skupin po deseti a ošetřeny. Následovalo podávání zkoumaných látek v každé skupině. V jedné 91 ug/kg 17p-estradiolu. Ve druhé 100 mg/kg SHVB (SHVB). Ve třetí OVX-vehiculum. OVX, E2 a SHVB byly perorálně podávány smícháním s destilovanou vodou (0,3 ml) po dobu 12 týdnů. Po 12 týdnech léčby byla zvířata usmrcena a byly odebrány vzorky krve pro izolaci séra. Byly vypreparovány stehenní kosti, které se následně dále zkoumaly. Během rekonvalescence byla prováděna pravidelná měření teploty na krysím ocasu. Výsledek experimentu byl pro dokázání účinků SHVB na VMS pozitivní. V závěru tohoto experimentu je zmíněno, že látka SHVB inhibovala diferenciaci osteoklastů, zabránila redukci kostní hmoty a zlepšila strukturu trabekulární kosti a biochemické markery u osteoporózy způsobené ovariektomií. Podávání SHVB významně zlepšilo změny teploty kůže u OVX potkanů. Návaly horka a osteoporóza jsou primární příznaky menopauzy. Tato studie prokázala příznivý účinek SHVB na zlepšení menopauzy a že SHVB má potenciál k tomu, aby se stala přirozenou hormonální substituční látkou (LEE, Gyuo, et. al. 2020, 64).

3.3 Jóga

V Postmenopauze může díky sníženým hladinám estrogenu nastat zvýšené riziko KVO. Bylo popsáno, že jóga má pozitivní vliv na variabilitu srdeční frekvence (HRV), což je marker srdeční autonomní aktivity, který může hodnotit kardiovaskulární

riziko v různých populacích. Cílem studie z roku 2018 bylo studovat vliv 3měsíční jógové praxe na HRV u žen v časném postmenopauzálním období. Do studie bylo zapojeno 67 žen do 5 let po menopauze ve věku 45 až 60 let navštěvujících klimakterickou kliniku Gynekologické kliniky, Nemocnice Sucheta Kriplani, které splnily kritéria pro zařazení a souhlasily s účastí. Již předešlé studie naznačovaly pozitivní vliv cvičení jógy na srdeční autonomní aktivitu (CAA). Touto studií bylo prokázáno významné zlepšení CAA na molekulární úrovni s parasympatickou dominancí, na postmenopauzálních ženách do 5 let po menopauze. Požadovanou délku praxe jógy potřebnou k významnému snížení rizika KVO u žen po menopauze je však po tříměsíční studii obtížné odhadovat a přesahuje rámec současného výzkumu. Je důrazně doporučeno provést další studie k získání přesnějších údajů. Závěrem studie je fakt, že tříměsíční cvičení jógy významně zlepšilo HRV u žen v časném postmenopauzálním období a má potenciál zmírnit riziko KVO u žen po menopauze (PRAVEENA, SinhaM et. al., 2018).

Další ze studií se zabývá působností jógy na kvalitu spánku. Nástrojem pro tuto studii byl dotazník Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) pro měření kvality spánku. Cílem této studie bylo prozkoumat vliv jógových intervencí na kvalitu spánku žen v menopauze. Studie se zúčastnilo 22 studovaných subjektů, které byly rozděleny do dvou skupin. Jedna skupina byla aktivně vzdělávána v menopauze. Druhá skupina podstoupila vzdělávání i cvičení jógy osmkrát za čtyři týdny v časovém úseku 60 minut. Na základě výsledků této studie lze tvrdit, že jógová intervence, 8krát po dobu čtyř týdnů s trváním 60 minut, má pozitivní působení na zlepšení kvality spánku ženy v menopauze. Díky této studii, by se mohla více rozvinout péče o ženy v menopauze. Cvičení může pomoci jedincům, kteří nemají dobrou kvalitu spánku, protože může mít pozitivní vliv na nervové centrum mozku, které napomáhá uvolnit ztuhlost svalů v těle, tím poskytnout klid mysli a díky tomu pomoci klidně spát (FARA, Yetty Dwi, et.al., 2019, s.278-284).

Byly provedeny také další randomizované dvojité zaslepené studie (RCT), které ukazují, že jóga může být prospěšná pro psychologické symptomy a únavu související s menopauzou. Důkazy na podporu použití jógy pro jiné symptomy menopauzy jsou však nejednoznačné. Studie Cramer et. Al. Zkoumala 40 žen rozdělených do dvou skupin. Jedna skupina absolvovala dvanáctitýdenní jógové a meditační intervence. Druhá skupina byla zkoumána v běžné péči. Cramer et. al. zjistili, že jóga významně

snížila symptomy menopauzy (škála hodnocení menopauzy), zlepšila únavu a kvalitu života ve srovnání s běžnou péčí. Další studie Reed a kol. zjistily, že VMS, sexualita a celkové skóre v dotazníku o menopauzální kvalitě života (MENQOL) se statisticky významně zlepšily ve skupině jógy ve srovnání s běžnou aktivitou. Ovšem RCT porovnávající jógu s cvičením nebo obvyklou aktivitou neukázalo statisticky významné zlepšení frekvence VMS (JOHNSON, Alisa et. al., 2019).

3.4 Akupunktura

Techniky akupunktury pocházejí z tradiční čínské medicíny. Principem je vpichování malých jehlic do kůže v určitých bodech těla, kterým se říká akupunkturální body. Základem akupunktury je víra, že nemoci a symptomy se objevují v důsledku narušení individuální qi neboli energie životní síly. Šest studií ukázalo, že akupunktura může zlepšit vazomotoriku, spánek nebo somatické symptomy výrazněji než placebo (JOHNSON, Alisa et. al., 2019).

Ve studii, která se zabývala efektem akupunktury na menopauzální symptomy, byl použit styl akupunktury západní medicíny se standardizovaným přístupem v předem definovaných akupunkturálních bodech CV-3, CV-4, LR-8, SP-6 a SP-9. Výzkumu o zjištění účinku akupunktury na VMS se zúčastnilo 70 žen se středně těžkými až těžkými příznaky menopauzy a devět praktických lékařů s akreditovaným vzděláním v akupunkturu. Ženy byly rozděleny do dvou skupin. Skupinu které byla aplikována akupunktura tvořilo 36 žen. V druhé skupině, která byla kontrolní, bylo 34 žen. Čtyři účastnice odpadly před šestým týdnem. Skupina, které byla poskytována akupunktura, dostávala jednu léčbu za týden v intervalu pěti po sobě jdoucích týdnů. Kontrolní skupině byla nabídnuta léčba po 6 týdnech. Výsledkem byly rozdíly mezi randomizovanými skupinami ve změnách průměrného skóre pomocí škál v dotazníku MenoScores, měřeno od výchozího stavu do konce šestého týdne. Primárním výsledkem byla škála návalů horka; sekundárními výstupy byly ostatní škály v dotazníku. Všechny analýzy byly založeny na analýze záměrné léčby. Podle odpovědí v dotazníku akupunkturální intervence významně snížila návaly, horka denní a noční pocení, celkové pocení, problémy se spánkem, také emoční příznaky, fyzické příznaky a kožní a vlasové příznaky, ve srovnání s kontrolní skupinou při šestitýdenním sledování. Vzorec poklesu návalů horka, emočních symptomů, kožních a vlasových symptomů byl zřejmý již po 3 týdnech studie. Standardizovaná a krátká akupunkturální léčba přinesla během šestitýdenní intervence rychlé a klinicky relevantní snížení

středně těžkých až těžkých VMS. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky (LUND, Kamma Sundgaard et. al., 2019).

V další studii bylo zahrnuto 67 žen se středně závažnými až závažnými symptomy menopauzy. z nichž 52 (77,6 %) zaznamenalo klinicky relevantní snížení v kterékoli ze čtyř zkoumaných subškál symptomů nebo celkového skóre. U 48 (71,6 %) žen došlo ke klinicky relevantnímu snížení některé ze subškál vazomotorických symptomů (návaly horka, denní a noční pocení, celkové pocení). Předchozí studie o působení akupunkturní léčby na symptomy menopauzy se typicky zaměřovaly na VMS a uváděly 30–60% snížení frekvence VMS u léčených žen. To je v souladu se zjištěními této studie (48 %). Je přítomna pouze jedna studie, která zkoumala pravděpodobnost snížení VMS v osmítýdenním intervalu. Malá skupina (11 %) zaznamenala 80% snížení VMS, 59 % žen uvedlo 40% snížení a 41 % nezaznamenalo žádné snížení frekvence VMS. Na základě studie Frans Boch Waldorff a kol. bylo však zjištěno, že většina žen skutečně profitovala z akupunkturní léčby v jedné nebo více dimenzích VMS, které byly zkoumány. Nicméně dále bylo prokázáno, že akupunktura stimuluje beta-endorfiny, serotonin a noradrenalin, o nichž se předpokládá, že mohou souviset s regulací teploty a tvorbou HF. Základní mechanismus akupunktury však stále zůstává neznámý (WALDORFF, Frans Boch et.al., 2021).

3.5 Aromaterapie

Aromaterapie, známá jako terapie esenciálními oleji, je terapie u které se předpokládá, že snižuje úzkost a zvyšuje relaxaci, což může být prospěšným účinkem při zmírňování stresových symptomů menopauzy. Tři studie zkoumaly vliv aromaterapie na 280 symptomů menopauzy u žen. Bakhtiari a kol. zjistili, že používání 2% inhalační aromaterapie levandulového esenciálního oleje každou noc před spaním na 20 minut po dobu jednoho měsíce snižuje psychické příznaky menopauzy. Aromaterapie, která je kombinovaná s dalšími intervencemi komplementární a alternativní medicíny (CAM) může poskytnout další úlevu od symptomů. Zjištěním studie bylo, že aromaterapeutická masáž s 2% esenciálním olejem z pelargónie v mandlovém oleji po dobu osmi týdnů může být prospěšná při snižování deprese u žen v menopauze. Další studie Taavoniho et al. prokázali, že půlhodinová aromaterapeutická sezení s aroma olejem dvakrát týdně po dobu čtyř týdnů snížila negativní psychické příznaky menopauzy. Dosud však neexistují dostatečné,

jednoznačné důkazy, které by podpořily aromaterapii jako samostatnou léčbu ke zvládnutí psychologických příznaků menopauzy. (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021)

Hlavními sloučeninami levandule (*Lavandula angustifolia*) jsou linalool (38,6 %–76,9 %), dále lavandulol (4,1 %–8,6 %), kumarin (2,2 %–21,8 %) a terpinen-4-ol (0,3 %–14,3 %). Levandule má sedativní roli podobně jako narkotické materiály. Je známo několik mechanismů účinku levandule ke zlepšení poruch spánku, jako je blokování sekrece acetylcholinu a interakce receptorů kyseliny gama-aminomáselné v CNS. Mechanismus účinku levandule při zmírňování návalů horka lze přičíst poklesu stresového hormonu a také stimulaci sekrece beta-endorfinu. Nikjou et. al. provedli dvojitě zaslepenou zkříženou klinickou studii v roce 2018. Ženy v menopauze se stížností na návaly horka byly náhodně rozděleny do dvou stejných skupin. První skupině žen byla podávána aromaterapie s levandulí a druhé skupině se podávalo zředěné mléko. Srovnání léčebných skupin pomocí Studentova *t* testu prokázalo významné zlepšení vazomotorických symptomů ve skupině s levandulí než ve skupině s placebem. Navíc byl zjištěn signifikantní pokles úzkosti i deprese u levandulových skupin ve srovnání s placebem. Další dvě studie, byly provedeny za účelem zhodnocení vlivu levandule na kvalitu spánku. V první studii, z roku 2018, Gholamalian et. al. hodnotili účinnost aromaterapie s levandulí ve srovnání s normálním fyziologickým roztokem (F1/1) jako kontrolu kvality spánku u 76 žen, které byly po menopauze. Porovnání celkového skóre indexu kvality spánku Pittsburgh (PSQI) před a po prokázalo statisticky významné zlepšení ve skupině, kde byla inhalována levandule. Srovnání těchto dvou skupin ukázalo významný rozdíl. V další studii, taktéž z roku 2018, provedli Faydalı a Çetinkaya návrh před a po testu k posouzení účinku aromaterapie s levandulí na kvalitu spánku u starších lidí. Celkové skóre PSQI a jeho subškály, kde jsou parametry jako: poruchy spánku, latence spánku, den dysfunkce v důsledku ospalosti, efektivita spánku, celková kvalita spánku a potřeba léků ke spánku, prokázaly významné zlepšení, s výjimkou délky spánku. Nicméně 93 pacientů věřilo, že léčba levandulí byla účinná při podpoře kvality spánku, a 80,0 % z nich uvedlo, že se ráno probouzeli odpočatí. Nikjou et. al. provedli v roce 2018 další dvojitě zaslepenou zkříženou klinickou studii, jejíž předmětem bylo vyhodnocení účinnosti aromaterapie s levandulí ve srovnání s placebem na sexuální touhu u menopauzálních pacientů se stížnostmi na návaly horka. Srovnání léčebných skupin ukázalo signifikantní zlepšení pocitu sexuální touhy u levandule než u skupiny s placebem. Ve dříve zmíněné studii

Faydali a Çetinkaya, která zhodnotila účinek aromaterapie s levandulí na kvalitu spánku u starších lidí, byly sekundárním výsledkem pocitu uvolnění, štěstí 66,7 % a čistoty 70,0% a 53,3% subjektů uvedlo pocitu relaxace, štěstí a účinky levandule (ROOZBEH, Nasibehe. et. al. 2019).

3.6 Jiné bylinné a dietní doplňky

3.6.1 Levandulové kapsle

Ve studii Kamalifard et. al. randomizovali v roce 2018 104 pacientů do dvou skupin. Jedné skupině byla podávána 500mg levandulová kapsle. Skupině druhé byly podávány kapsle 500mg s placebem. Demografické charakteristiky subjektů v menopauze, jako je průměrný věk a roky od menopauzy, se mezi skupinami významně odlišovaly. Upravený průměrný rozdíl mezi dvěma skupinami ukázal významný rozdíl se zlepšením celkového skóre PSQI ve skupině s levandulí ve srovnání se skupinou s placebem (ROOZBEH, Nasibehe. et. al. 2019).

Trojité zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie Azizeh Farshbaf-Khalili. et.al., která srovnávala účinek levandule a hořkého pomeranče na úzkost žen po menopauze, zkoumala účinek 500 mg levandule po dobu osmi týdnů na úzkost 156 žen po menopauze. Levandule významně snížila průměrné skóre stavu úzkosti ve srovnání s kontrolou. Byly hlášeny nežádoucí účinky jako je nauzea (8,2 %), bušení srdce (4,4 %) a bolest hlavy (4,1 %). Což bylo v souladu s předchozími poznatky a studii. K určení účinnosti a bezpečnosti použití levandulových kapslí je zapotřebí další výzkum (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021).

3.6.2 Pupalkový olej

Pupalkový olej (EPO) je běžně používanou alternativní terapií s bohatými zdroji omega-3 esenciálních mastných kyselin (kyselina linolová a kyselina gama-linolenová). Na přelomu roku 2018 a 2019 byla provedena studie, která zkoumala účinek dávky 1 000 mg EPO denně, po dobu osmi týdnů na psychické symptomy žen v menopauze. Studie se zúčastnilo 189 žen. Část z nich dostávala kapsle s EPO a druhá část placebo. Výsledkem této studie bylo významné zlepšení psychických symptomů po léčbě EPO ve srovnání s placebem. Pokud jde o bezpečnost, pouze jedna žena uvedla žaludeční nevolnost po použití EPO. Přestože bohužel neexistují dostatečné důkazy na podporu použití EPO u somatických příznaků menopauzy, jako jsou návaly horka a noční pocení, jeho účinnost a bezpečnost pro duševní zdraví byla

potvrzena již ve více studiích. Terapeutické účinky EPO lze přičíst přímým účinkům omega-3 na imunitní buňky a jeho nepřímým účinkům na syntézu eikosanoidů, včetně prostaglandinů, cytokinů a mediátorů cytokinů. Pro spolehlivější rozhodnutí o použití a bezpečnosti EPO v klinické praxi jsou zapotřebí další a náročnější studie (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021).

V roce 2015 byla provedena trojitě zaslepená randomizovaná klinická studie, která zkoumala vliv EPO na psychické symptomy v menopauze. Zúčastnilo se dohromady 100 žen. Padesáti ženám byla podávána dávka 1000 mg EPO v podobě měkkých tobolek a zbylým padesáti bylo podáváno placebo. V tomto případě se jednalo o tobolky se slunečnicovým, parafínovým a kukuřičným olejem. Pro hodnocení psychických symptomů byl použit dotazník Menopause Rating Scale (MRS). V dotazníku byly následující parametry: depresivní nálady, podrážděnost, úzkost, duševní vyčerpání a celková MRS. Parametry se hodnotily podle intenzity od 0 (žádné symptomy) do 4 (velmi závažné symptomy). Studii dokončilo 89 žen. Výsledky ukázaly významně nižší míru závažnosti symptomů a celkové MRS ve skupině s EPO ve srovnání se skupinou s placebem. Závěrem je tedy, že použití EPO může výrazně snížit psychické symptomy menopauzy (SAFDARI, Faranak et.al., 2021, s.58-65).

3.6.3 Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Extrakt z třezalky si v posledních letech získal široké uznání a oblibu. Je schválen pro léčbu mírných až středně těžkých depresivních nálad. Účinnost třezalky na psychické symptomy různých cílových skupin byla potvrzena v několika studiích. Vlivem třezalky tečkované na psychické příznaky se zabývaly dvě studie. Jedna v Íránu a jedna v Německu. Studie se zúčastnilo 381 žen v menopauze. Obě studie zjistily, že léčba třezalkou trvajících 8–16 týdnů významně snižuje úroveň deprese. K lepšímu rozhodování o účinku nejen třezalky na psychologické symptomy menopauzy je zapotřebí uskutečnit více studií s vyšší kvalitou metodologie (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021).

3.6.4 Vitamín E

Neoficiální důkazy naznačují, že vitamín E by mohl pomoci s příznaky menopauzy. Trojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná studie z roku 2020 zkoumala účinek perorální kapsle kurkuminu a vitamínu E na návaly horka a úzkost u žen po menopauze. Byl zkoumán účinek 400 IU vitamínu E po dobu osmi týdnů na

úzkost 93 postmenopauzálních žen v Íránu. Po léčbě nedošlo k žádným významným změnám v úrovních úzkosti. Co se týče nežádoucích účinků, 5 žen udávalo bolesti žaludku, jedna žena krvácení z pochvy a jedna žena průjem. Nicméně výsledky této studie ukázaly, že perorální příjem kurkuminu a vitamínu E významně snižuje návaly horka u postmenopauzálních žen. Vitamín E je vitamin rozpustný v tucích, o kterém se předpokládá, že v těle funguje jako antioxidant. Neoficiální důkazy naznačují, že vitamín E může pomoci s příznaky menopauzy. V současné době však neexistuje dostatek empirických důkazů k závěru, že vitamin E je účinný a bezpečný pro psychické symptomy menopauzy (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021) (JOHNSON, Alisa et. al., 2019).

3.6.5 Hořký pomeranč (*Citrus aurantium*)

Jedna studie zkoumala účinek 1 000 mg hořkého pomeranče po dobu osmi týdnů na úzkost 156 postmenopauzálních žen v Íránu. Ve srovnání s placebem, hořký pomeranč významně snížil průměrné skóre stavu úzkosti. Nicméně byly nahlášeny nežádoucí účinky spojené s užitím hořkého pomeranče. U žen se jako vedlejší účinek projevila nauzea, bušení srdce a bolest hlavy. Nebyly provedeny žádné předchozí studie o účincích konzumace hořkého pomeranče u žen po menopauze. Jednou studií bylo zjištěno, že požití hořkého pomeranče může mít významný efekt na snížení předoperační úzkosti. Jedna z mála dalších studií zkoumala účinky hořkého pomeranče na kvalitu spánku, výzkum trval 8 týdnů. Výsledkem bylo tvrzení o výrazném zlepšení kvality spánku u skupiny žen, kterým byl podáván hořký pomeranč, ve srovnání s kontrolní skupinou. V této oblasti je zapotřebí více výzkumu, aby se zjistila účinnost a bezpečnost použití hořkého pomeranče (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021) (YOSVANY URQUIOLA MARTÍNEZ et.al., 2021, s. 245-255).

3.6.6 Schisandra čínská

Schisandra chinensis, je druh bobulí, který je známý tím, že se používá po tisíce let ve formě čaje ke zlepšení paměti, léčbě nachlazení a na ledvinové potíže. Má 5 příchutí (slaná kyselá, hořká kořeněná a sladká). Byly studovány účinky *S. chinensis* na symptomy menopauzy u 41 žen. Studie zjistila významné snížení návalů horka a nočního pocení po užívání 784 mg přírodního extraktu *S. chinensis* po dobu šesti týdnů, ovšem u psychických příznaků, jako je nervozita a deprese nebylo zaznamenáno klinicky významné zlepšení. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí

účinky spojené s užíváním. Studie Park and Kim se v roce 2016 zabývala účinkem bylin na sexuální funkci žen v menopauze. Studie nezjistila žádné klinický významné zlepšení v počtu sexuálních problémů před a po intervenci. Jediným poznatkem bylo nevýrazně zvýšené množství estradiolu (KOLIJI, Tanya et. al., 2021, s. 51-60) (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021).

3.6.7 Maca (*Lepidium meyenii*)

Maca, je rostlina pocházející z oblasti And v Jižní Americe. Jedná se o rostlinu z čeledi brukvovitých, která se po staletí používá k léčbě neplodnosti a rovnováhy ženských hormonů. V andských kulturách se používá také na léčbu anémie. Systematický přehled Mehrnouch a kol. identifikoval 2 RCT, které zkoumaly účinky macy na psychické symptomy u 94 žen v různých fázích menopauzy. Každá z těchto studií zjistila, že má maca pozitivní vliv na symptomy menopauzy. Významné snížení deprese a úzkosti bylo pozorováno po šesti týdnech podávání různých dávek macy. Bylo podáváno 3,3 mg nebo 3,5 mg macy. Navzdory předběžným důkazům o výhodách macy byla zjištění omezena malým počtem velikostí vzorků a nedostatkem údajů o bezpečnosti. K určení účinnosti a bezpečnosti macy při léčbě psychických symptomů menopauzy je zapotřebí více výzkumů. léčba anémie, neplodnosti a rovnováhy ženských hormonů. Systematický přehled Lee MS a kol. Z roku 2011 zaznamenal 4 RCT, z čehož 2 byly obsaženy v jedné publikaci. RCT testovaly účinky macy u zdravých žen během různých fází menopauzy. Tři studie použily předželatinovanou macu, a zbývající jedna studie použila sušenou macu. Všechny studie pro srovnání použily kontrolu s placebem. Každá z těchto studií prokázala příznivé účinky macy na symptomy menopauzy měřené pomocí Greene Climacteric Scale a Kupperman Index ve srovnání s placebem. Recenzenti však dospěli k závěru, že navzdory počátečním důkazům o přínosech macy, byla zjištění omezena malým počtem studií a nedostatkem informací o bezpečnosti. Ke stanovení účinnosti a bezpečnosti maca u menopauzálních příznaků je zapotřebí více údajů (MEHRNOUSH, Vahid et.al., 2021) (JOHNSON, Alisa et. al., 2019).

3.7 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků

Tato přehledová práce předkládá nejnovější poznatky o hormonálních a nehormonálních metodách léčby klimakteriálních symptomů. Informace v ní obsažené mohou posloužit jako studijní materiál pro kohokoliv, kdo se chce problematikou léčby klimakteriálních symptomů zabývat, nebo se dovědět něco více o tomto tématu. Především ženám, které nejsou zcela jistě přesvědčeny o metodě léčby, která je pro ně vhodná, může tato práce poskytnout klíčové informace. Práce shrnuje poznatky o užívání hormonální substituční terapie a o rizicích, která jsou s užíváním nejčastěji spojena. Také shrnuje aktuální poznatky o účinku Fezolinetantu a SHVB. Jsou to nadějně složky, které mají potenciál stát se novou, účinnou nehormonální metodou pro snížení závažnosti nejčastějších vazomotorických symptomů, kterými jsou návaly horka a noční pocení. Další poznatky se zabývají působností nehormonálních metod léčby na kvalitu spánku a psychického zdraví, jehož úroveň je díky menopauzálnímu období výrazně zhoršena. Možností, které ženy mohou vyzkoušet při hledání vyhovující metody alternativní léčby je mnoho. Přehledová práce také obsahuje aktuální poznatky o působnosti aromaterapie, akupunktury, jógy a jiných bylinných a dietních doplňků na závažnost klimakterických symptomů. Existují studie, které zaznamenaly pozitivní účinky bylin a alternativních metod na nepříjemné vazomotorické symptomy a psychické potíže. Většina autorů se však shoduje v tom, že je zapotřebí provést další výzkumy a studie, které budou zkoumat působnost a bezpečnost jednotlivých substancí na symptomy spojené s klimakteriem. Ráda bych doporučila tuto práci pro praxi porodních asistentek, jelikož péče o ženy s klimakteriálním syndromem neodmyslitelně patří do jejich kompetence.

ZÁVĚR

Celkové stárnutí populace má za následek každoroční přibývání počtu žen v menopauze. Díky prodloužené délce života, dnes může spousta žen strávit až třetinu svého života v klimakteriu. Období menopauzy a postmenopauzy je spojováno s výskytem vazomotorických symptomů, které ženám výrazně zasahují do úrovně kvality života. Průměrná doba výskytu VMS je 7,4 let. Závažnost těchto symptomů často dovede ženy k vyhledání odborné lékařské péče. Řešením první volby bývá hormonální substituční terapie. Ovšem trendem posledních let jsou spíše přírodní, alternativní metody léčby. Jsou ženy, které z důvodu kontraindikace HRT užívat nemohou, ale také jsou ženy, které z důvodu obav či vlastního přesvědčení HRT jednoduše užívat odmítají. Přehledová práce předkládá výsledky a závěry dlouhodobých i krátkodobých studií, které se zaměřují na rizika spojená s užíváním hormonální substituční terapie a také studií zabývajících se účinkem nehormonálních a alternativních metod na vazomotorické symptomy. Smyslem této práce je předat aktuální dohledané poznatky široké veřejnosti žen, které se potřebují rozhodnout, která z metod léčby je pro ně a jejich zdraví nejvhodnější. V praxi může tato práce poskytnout nové informace a poznatky pro porodní asistentky, které pracují v komunitní péči.

Prvním cílem této práce bylo sumarizovat aktuální dohledané poznatky o účincích a rizicích hormonální substituční terapie. Účinek hormonální terapie na vazomotorické symptomy je zatím nejvýznamnějším ze všech možných metod léčby. Ovšem dlouhodobé užívání HRT je spjato s rostoucím rizikem výskytu určitých onemocnění. V roce 2002 zveřejnila WHI výsledky, které poukázaly spíše na negativní, než přínosné účinky užívání HRT. Spousty žen přestaly v důsledku těchto informací HRT užívat. Následné studie však postupně dokázaly vyvrátit některá tvrzení o rizicích spojených s HRT, dokonce potvrdily ochranné účinky HRT před kardiovaskulárním onemocněním a karcinomem tlustého střeva a konečníku. Vliv HRT na výskyt rakoviny se liší dle konkrétních specifíků. Výskyt rizik se významně liší podle histologického typu tkáně a typu užívané HRT. V nejedné studii je doporučen důsledný, individuální přístup s následnými kontrolami při užívání HRT.

Druhým cílem přehledové práce bylo sumarizovat aktuální dohledané poznatky o účincích alternativních, nehormonálních metod léčby klimakterických symptomů. Nehormonální a alternativní metody léčby vazomotorických symptomů jsou stále

populárnější. Současné studie přinášejí informace o nové složce jménem fezolinetant. Ten je nyní ve studii fáze tři a se svým rychlým a velmi účinným vlivem na návaly horka je nadějným kandidátem na spolehlivou nehormonální metodu léčby VMS. Dalším novým objevem byl extrakt z rostlin SHVB. Studie dokázala velmi účinný vliv extraktu na návaly horka a úbytek kostní hmoty. Dále byly zjištěny pozitivní účinky jógy na snížení psychických symptomů, zlepšení kvality spánku a sexuálních symptomů. U akupunktury se potvrdily příznivé účinky na návaly horka, noční pocení a kvalitu spánku. V aromaterapii byly zaznamenány příznivé účinky a to zejména u inhalace levandule, která má sedativní účinky a významně zlepšuje kvalitu spánku a pocity úzkosti a deprese. Některé studie, které se zabývaly vlivem bylin a dietních doplňků zaznamenaly mírné až významné působení na klimakteriální symptomy. Většina autorů však tvrdí, že pro potvrzení účinnosti a bezpečnosti těchto bylin a doplňků je zapotřebí provádět další studie a výzkumy.

Referenční seznam

- 1) AMITAY, Efrat L., Prudence R. CARR, Lina JANSEN, et al., 2020. Postmenopausal hormone replacement therapy and colorectal cancer risk by molecular subtypes and pathways. *International Journal of Cancer* [online]. 147(4), 1018-1026 [cit. 2022-04-19]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.32868
- 2) AVIS, Nancy E., Sybil L. CRAWFORD a Robin GREEN, 2018. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [online]. 45(4), 629-640 [cit. 2022-04-16]. ISSN 08898545. Dostupné z: doi:10.1016/j.ogc.2018.07.005
- 3) CAGNACCI, Angelo a Martina VENIER, 2019. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina* [online]. 55(9) [cit. 2022-04-16]. ISSN 1648-9144. Dostupné z: doi:10.3390/medicina55090602
- 4) D'ALONZO, Marta, Valentina Elisabetta BOUNOUS, Michela VILLA a Nicoletta BIGLIA, 2019. Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy. *Medicina* [online]. 55(9) [cit. 2022-04-17]. ISSN 1648-9144. Dostupné z: doi:10.3390/medicina55090573
- 5) DEPYPERE, Herman, Christopher LADEMACHER, Emad SIDDIQUI a Graeme L FRASER, 2021. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opinion on Investigational Drugs* [online]. 30(7), 681-694 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1354-3784. Dostupné z: doi:10.1080/13543784.2021.1893305
- 6) FAIT, Tomáš, 2018. *Klimakterická medicína*. 3. Na Šejdru 247/6a, 14200Praha4: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-594-1.
- 7) FARA, Yetty Dwi, Rr. Sri Endang PUJIASTUTI a Suharyo HADISAPUTRO, 2019. Yoga Increases the Quality of Sleep in Menopause Women. *Indonesian Journal of Medicine* [online]. 4(3), 278-284 [cit. 2022-04-26]. ISSN 25490265. Dostupné z: doi:10.26911/theijmed.2019.04.03.11
- 8) FRASER, Graeme L., Samuel LEDERMAN, Arthur WALDBAUM, Robin KROLL, Nanette SANTORO, Misun LEE, Laurence SKILLERN a Steven RAMAEL, 2020. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for

- vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* [online]. 27(4), 382-392 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1530-0374. Dostupné z: doi:10.1097/GME.0000000000001510
- 9) HUBER, D., S. SEITZ, K. KAST, G. EMONS a O. ORTMANN, 2021. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [online]. 147(7), 2035-2045 [cit. 2022-04-19]. ISSN 0171-5216. Dostupné z: doi:10.1007/s00432-021-03629-z
- 10) JOHNSON, Alisa, Lynae ROBERTS a Gary ELKINS, 2019. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine* [online]. 24. ISSN 2515-690X. Dostupné z: doi:10.1177/2515690X19829380
- 11) KIM, Jaeyong, Gyuok LEE, Huwon KANG, Ji-Seok YOO, Yongnam LEE, Haksung LEE a Chul-yung CHOI, 2021. *Stauntonia hexaphylla* leaf extract (YRA-1909) suppresses inflammation by modulating Akt/NF- κ B signaling in lipopolysaccharide-activated peritoneal macrophages and rodent models of inflammation, *Food & Nutrition Research* [online]. 65 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1654-661X. Dostupné z: doi:10.29219/fnr.v65.7666
- 12) KOLIJI, Tanya, Zohre KESHAVARZ, Elham ZARE, Faraz MOJAB a Malihe NASIRI, 2021. A systematic review of herbal medicines to improve the sexual function of menopausal women. *Journal of Herbmed Pharmacology* [online]. 10(1), 51-60 [cit. 2022-04-27]. ISSN 2345-5004. Dostupné z: doi:10.34172/jhp.2021.04
- 13) LEE, Gyuok, Jawon SHIN, Ara JO, et al., 2020. *Antipostmenopausal effects of Stauntonia hexaphylla and Vaccinium bracteatum* fruit combination in estrogen-deficient rats, *Food & Nutrition Research* [online]. 64 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1654-661X. Dostupné z: doi:10.29219/fnr.v64.5233
- 14) LIU, Yang, Lan MA, Xiaoling YANG, et al., 2019. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 10 [cit. 2022-04-19]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2019.00801
- 15) LUND, Kamma Sundgaard, Volkert SIERSMA, John BRODERSEN a Frans Boch WALDORFF, 2019. Efficacy of a standardised acupuncture approach for

- women with bothersome menopausal symptoms: a pragmatic randomised study in primary care (the ACOM study). *BMJ Open* [online]. 9(1) [cit. 2022-04-26]. ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2018-023637
- 16) MEHRNOUSH, Vahid, Fatemeh DARSAREH, Nasibeh ROOZBEH a Avan ZIRAEIE, 2021. Efficacy of the Complementary and Alternative Therapies for the Management of Psychological Symptoms of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Menopausal Medicine* [online]. 27(3), 115-131 [cit. 2022-04-26]. ISSN 2288-6478. Dostupné z: doi:10.6118/jmm.21022
- 17) MEHTA, Jaya, Juliana M. KLING a JoAnn E. MANSON, 2021. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 12(3) [cit. 2022-04-18]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2021.564781
- 18) NEWSON, Louise, 2018. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reproductive Health* [online]. 24(1), 44-49 [cit. 2022-04-24]. ISSN 2053-3691. Dostupné z: doi:10.1177/2053369117749675
- 19) PARK, Jihye, Mihyang UM, Se-Young JU a Yoo Kyoung PARK, 2019. Effect of 12 Weeks Supplementation of Grape Seed Extract Complex on Improving Menopausal Symptoms of Postmenopausal Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition* [online]. 48(9), 922-932 [cit. 2022-04-27]. ISSN 1226-3311. Dostupné z: doi:10.3746/jkfn.2019.48.9.922
- 20) PRAVEENA, SinhaM, Gandhi ASHA, Mondal SUNITA, Jain ANJU a Biswas RATNA, 2018. Yoga offers cardiovascular protection in early postmenopausal women. *International Journal of Yoga* [online]. 11(1) [cit. 2022-04-26]. ISSN 0973-6131. Dostupné z: doi:1026
- 21) ROOZBEH, Nasibeh, Masumeh GHAZANFARPOUR, Talat KHADIVZADEH, Leila KARGARFARD, Fatemeh Rajab DIZAVANDI a Khatereh SHARIATI, 2019. Effect of Lavender on Sleep, Sexual Desire, Vasomotor, Psychological and Physical Symptom among Menopausal and Elderly Women: A Systematic Review. *Journal of Menopausal Medicine* [online]. 25(2) [cit. 2022-04-26]. ISSN 2288-6478. Dostupné z: doi:10.6118/jmm.18158

- 22)SAFDARI, Faranak, Bahareh MOTAGHI DASTENAEI, Soleiman KHEIRI a Zohreh KARIMIANKAKOLAKI, 2021. Effect of Evening Primrose Oil on Postmenopausal Psychological Symptoms: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Menopausal Medicine* [online]. 27(2), 58-65. [cit. 2022-04-27]. ISSN 2288-6478. Dostupné z: doi:10.6118/jmm.21010
- 23)SALAGAME, Usha, Emily BANKS, Dianne L. O'CONNELL, Sam EGGER, Karen CANFELL a Anna SAPINO, 2018. Menopausal Hormone Therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: Results from the New South Wales Cancer Lifestyle and EvaluAtion of Risk (CLEAR) study. *PLOS ONE* [online]. 13(11) [cit. 2022-04-18]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0205034
- 24)VINOGRADOVA, Yana, Carol COUPLAND a Julia HIPPISEY-COX, 2020. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* [online]. [cit. 2022-04-17]. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.m3873
- 25)WALDORFF, Frans Boch, Christine Winther BANG, Volkert SIERSMA, John BRODERSEN a Kamma Sundgaard LUND, 2021. Factors associated with a clinically relevant reduction in menopausal symptoms of a standardized acupuncture approach for women with bothersome menopausal symptoms. *BMC Complementary Medicine and Therapies* [online]. 21(1) [cit. 2022-04-26]. ISSN 2662-7671. Dostupné z: doi:10.1186/s12906-021-03208-2
- 26)YOSVANY URQUIOLA MARTÍNEZ, ANA ELENA RODRÍGUEZ CADALSO, REGINA DE CARIDAD RODRÍGUEZ MUÑOZ, VIVIANA SILVIA RODRÍGUEZ JIMÉNEZ, MARELYS MEDINA BARROSO a RAMÓN FLORENCIO DUARTE CHAVIANO, 2021. Application of Medicinal Plants on Menopause Symptoms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [online]. 9(7), 245-255 [cit. 2022-04-27]. ISSN 23282150. Dostupné z: doi:10.17265/2328-2150/2021.07.002

Seznam zkratek

BMI-body mass index

BRCA-breast cancer

CAA-srdeční autonomní aktivita

CAM-komplementární a alternativní medicína

CEE-konjugované koňské estrogeny

CNS-centrální nervová soustava

CRC-karcinom tlustého střeva a konečníku

E2-estradiol

ELITE-Early versus Late Intervention with Estradio

EPO-pupalkový olej

ER+ - estrogen pozitivní

ET- estrogenová terapie

F1/1- fyziologický roztok

FSH-folikulostimulační hormon

GnRH-Gonadotropin-releasing hormone

GSM-genitourinárníh syndrom menopauzy

HER2- - negativní lidský epidermální růstový faktor 2)

HF-návaly horka

HPG-osa hypotalamus-hypofýza-gonáda

HRT/HST-hormonální substituční terapie

HRV-variabilita srdeční frekvence

HT-hormonální terapie

IU-jednotka

KEEPS-Kronos Early Estrogen Prevention

KND-neurony Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin

KVO-kardiovaskulární onemocnění

MENQOL-menopauzální kvalita života

MH-menopauzální hormonální terapie

MnPO-mediální peptické jádro

MPA-medroxyprogesteron acetát

MRS-menopause rating scale

NAMS-Severoamerické společnosti pro menopauzu

NK3R-neurokinin 3 receptor

NS-noční pocení

OVX-ovariektomie

PEPI-Postmenopauzal Estrogen/Progestin Interventions

POI-předčasná ovariální insuficience

PR+ - progesteron pozitivní

PROMIS-Patient Reported Outcomes Measurement Information System

PSQI-Pittsburg Sleep Quality Index

QoL-kvalita života

RCT-randomizovaná dvojitě zaslepená studie

SH-Stauntonia hexaphylla

SHVB-Stauntonia hexaphylla a Vaccinium bracteatum

SWAN-Studie of Women's Health Across the Nation

TEAE-nežádoucí účinky související s léčbou

USA-Spojené státy americké

VB -Vaccinium bracteatum

VD-vaginální suchost

VMS-vazomotorické symptomy

WHI-Women's Health Initiative

WHO-Světová zdravotnická organizace