

# Alternatywy dla hormonalnej terapii zastępczej stosowane w łagodzeniu objawów menopauzy



Royal College of  
Obstetricians and  
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania  
w celu poprawy zdrowia kobiet

*Scientific Advisory Committee,  
Opinion Paper, numer 6, maj 2006*

## 1. Wstęp

Kobiety zawsze doceniały możliwość wyboru między hormonalną terapią zastępczą (HTZ) a alternatywnymi metodami leczenia objawów menopauzy. Z uwagi na doniesienia o znacznej liczbie działań niepożądanych, takich jak rak piersi, choroby serca czy udary, wiele opublikowanych ostatnio wyników badań wywołało znaczne obawy zarówno uzasadnione, jak i podsycane szumem medialnym. Te obawy doprowadziły do zwiększenia zapotrzebowania na alternatywne dla HTZ metody leczenia objawów menopauzy. Istnieje niewiele dowodów naukowych wskazujących, że terapie uzupełniające lub alternatywne mogą pomóc w postępowaniu z objawami menopauzy lub też przynosić te same korzyści, co terapie konwencjonalne. Wiele kobiet stosuje je jednak w przekonaniu, że są bezpieczniejsze i „bardziej naturalne”, szczególnie w świetle aktualnych kontrowersji wokół HTZ. Wybór odpowiedniej terapii nie jest oczywisty i – w przeciwieństwie do metod konwencjonalnych – niewiele wiadomo o jej aktywnych składnikach, bezpieczeństwie i działaniach niepożądanych oraz interakcjach z innymi

metodami leczenia. Taka terapia może wchodzić w interakcję z warfaryną, lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpadaczkowymi, a w konsekwencji może być potencjalnie śmiertelna. Niektóre preparaty ziołowe mogą zawierać składniki estrogenowe, co niepokoi kobiety cierpiące na choroby hormonozależne, takie jak rak piersi. Istnieją także obawy o substancje zanieczyszczające, takie jak rtęć, ołów i pestycydy. Niniejsza praca ocenia dowody na skuteczność i bezpieczeństwo niektórych z najczęściej stosowanych rodzajów terapii.

## 2. Ocena ryzyka

Istnieje wiele przyczyn, dla których należałoby poszukiwać metod alternatywnych dla HTZ. Główną przyczynę może stanowić fakt, że pacjentka nie chce stosować terapii hormonalnej, ponieważ obawia się potencjalnych działań niepożądanych i ryzyka z nią związanego. Mogą tu też odgrywać rolę przesłanki natury klinicznej związane z własnym lub rodzinnym wywiadem chorobowym, w tym zwłaszcza z chorobami układu krążenia, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową czy rakiem piersi. Można sądzić, że alternatywny preparat jest wówczas rzeczywiście lepszym wyborem niż tradycyjna HTZ. Ponieważ dostępnych jest bardzo wiele preparatów (ponad 200), postanowiliśmy skupić się na tych, na temat których istnieje już jakiś materiał badawczy.

## 3. Styl życia

Niektóre dowody wskazują, że u kobiet prowadzących bardziej aktywny tryb życia objawy menopauzy zazwyczaj mają nieco łżejszy przebieg. Nie wszystkie formy aktywności sprzyjają jednak mniej dotkliwemu odczuwaniu skutków menopauzy.<sup>1</sup> Intensywne, ale nieregularne ćwiczenia fizyczne mogą w rzeczywistości pogarszać sytuację. Najlepszą formą aktywności jest aerobik, systematyczne, regularne ćwiczenia, takie jak na przykład pływanie lub bieganie.<sup>1</sup> Unikanie lub redukcja spożycia alkoholu i kofeiny mogą prowadzić do złagodzenia i rzadszego występowania objawów naczynioruchowych.<sup>2</sup>

## 4. Alternatywne niefarmakologiczne metody leczenia

Żele, takie jak Replens®, dopochwowa substancja nawilżająca o właściwościach adhezyjnych, są bardziej fizjologicznym sposobem na zastąpienie wydzieliny pochwowej niż dopochwowe żele nawilżające, takie jak galaretki KY®. Żel ten rzeczywiście nawilża tkankę i jest rozsądną alternatywą dla ogólnoustrojowej lub dopochwowej HTZ.<sup>3</sup>

## 5. Alternatywne farmakologiczne metody leczenia

### 5.1. Progestageny

Progestageny są popularną alternatywą dla złożonej HTZ u kobiet z trud-

W imieniu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotował: N Panay MRCOG, Londyn, M, Rees FRCOG, Oxford i zrecenzowali: Professor DH Barlow FRCOG, Glasgow, Dr A Huntley, Research Fellow, Peninsula Medical School, Universities of Exeter & Plymouth, Exeter, PC Lindsay FRCOG, Cardiff, Professor JM Rymmer FRCOG, Londyn.  
Za ostateczną wersję odpowiada Scientific Advisory Committee RCOG.

nymi do leczenia objawami naczynioruchowymi, u których dodatkowo występują przeciwwskazania do przyjmowania estrogenów, takie jak rak piersi czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Badania randomizowane wykazują niewielką przewagę octanu megestrolu nad placebo w leczeniu objawów naczynioruchowych.<sup>4</sup> Niektóre badania, takie jak Women's Health Initiative, rzucają cień na bezpieczeństwo progestagenów ze względu na zwiększone ryzyko raka piersi związane z HTZ, wynikające z połączenia estrogenu i progestagenów (a nie samego estrogenu).<sup>5,6</sup> Stosowanie u kobiet ze zwiększonym ryzykiem raka piersi terapii progestagenowej prawdopodobnie jest nieprawidłowe. Gdy przyjmuje się progestageny należy brać pod uwagę potencjalny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi. Ponadto dawki progestagenów, które pozwalają na osiągnięcie kontroli nad objawami naczynioruchowymi, prowadzą do wzrostu ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

## 5.2. Agoniści receptorów $\alpha$ -2-adrenergicznych

Klonidyna, agonista receptorów  $\alpha$ -2 o działaniu ośrodkowym, jest jednym z najpopularniejszych preparatów w leczeniu objawów naczynioruchowych. Niestety, jest to też jeden z preparatów, których skuteczność udowodniona jest w najmniejszym stopniu – dane badawcze są w najlepszym razie sprzeczne. Randomizowane badanie kontrolowane z podwójnie ślepą próbą, w którym pacjentkom podawano doustnie klonidynę, nie wykazało, aby prowadziła ona do redukcji uderzeń gorąca.<sup>8</sup> Brak metabolizmu pierwszego przejścia może prowadzić do wzrostu skuteczności. Przeprowadzone później badanie klonidyny stosowanej przezskórnie wykazało jej skuteczność w przypadku uderzeń gorąca.<sup>9</sup>

## 5.3. $\beta$ -adrenolityki

Sugerowano, aby  $\beta$ -adrenolityki stosować w terapii objawów naczynioruchowych, ale wyniki przeprowadzonych dotychczas małych badań były rozczarowujące.<sup>10</sup>

## 5.4. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

Skuteczność selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) została udowodniona w leczeniu objawów naczynioruchowych. Chociaż istnieją dane przemawiające za SSRI, np. fluoksetyną<sup>11</sup> i paroksetyną,<sup>12</sup> najbardziej przekonujące dane dotyczą SNRI, wenlafaksyny w dawce 37,5 mg podawanej dwa razy na dobę.<sup>13</sup> Badania prowadzono jednak krótko, tylko kilka tygodni. Trwające 9 miesięcy badanie porównujące cytalopram i fluoksetynę z placebo w grupie kontrolnej nie wykazało korzyści.<sup>14</sup> Główną wadą tych preparatów (szczególnie SNRI) jest częste występowanie nudności, co zazwyczaj prowadzi do przerwania terapii jeszcze przed osiągnięciem najwyższej skuteczności leku w przeciwdziałaniu objawom. Oczekuje się na wyniki kolejnych badań, które potwierdziłyby skuteczność SSRI i SNRI.

## 5.5. Gabapentyna

Ostatnia praca dotycząca leku przeciwpadaczkowego, gabapentyny, wykazała jej skuteczność w redukcji uderzeń gorąca w porównaniu do placebo. W jednym z badań wykazano, że gabapentyna w dawce 900 mg/24 h redukuje częstotliwość uderzeń gorąca o 45%, a ich intensywność o 54%.<sup>15</sup> Aktualnie prowadzi się kolejne badania mające na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu, ale jego stosowanie jest obecnie ograniczone wyłącznie do ośrodków specjalistycznych.

## 5.6. Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron (DHEA) jest coraz częściej stosowany w Stanach Zjednoczonych, gdzie został zaklasyfikowany jako suplement diety z uwagi na przypisywane mu właściwości opóźniające starzenie. Niektóre badania wykazują, że działa on korzystnie na układ kostny, funkcje poznawcze, dobre samopoczucie, libido i stan po-

chwyt. Nie udowodniono, aby DHEA miał jakikolwiek wpływ na uderzenia gorąca. Krótkotrwały efekt działania DHEA wciąż jest kontrowersyjny, a ewentualne odległe działania niepożądane nie są jeszcze znane.

## 5.7. Przezskórne kremy z progesteronem

Wytwarzane syntetycznie w laboratoriach kremy z progesteronem są ostatnio przedmiotem badań klinicznych. Niektóre kobiety stosujące tego rodzaju krem zgłaszały łagodniejszy przebieg objawów naczynioruchowych. Taki słaby wpływ tych kremów na objawy naczynioruchowe wykazało małe badanie randomizowane kontrolowane placebo,<sup>16</sup> choć jedno z późniejszych badań nie potwierdziło tych wniosków.<sup>17</sup> Mimo wcześniejszych doniesień o wpływie kremów z progesteronem na gęstość mineralną kości nie wykazano go w badaniu.<sup>16</sup> Twierdzono także, że steroidy (diosgenina) zawarte w dzikim ignamie (*Dioscorea villosa*) mogą zostać w organizmie przekształcone w progesteron, ale u ludzi jest to niemożliwe biochemicznie. Dlatego też minimalny wpływ krótkotrwałej terapii wyciągiem z dzikiego ignamu na objawy menopauzalne nie jest zaskakujący.<sup>18</sup>

Aby uniknąć działań niepożądanych progestagenów, kobiety przyjmujące estrogeny ogólnoustrojowo mogą przezskórnie stosować kremy progesteronowe w celu ochrony błony śluzowej macicy. Dane mówiące, że kremy z progesteronem mogą zapobiegać aktywności mitotycznej lub wywoływać zmiany wydzielnicze w endometrium u kobiet, które wcześniej przyjmowały estrogeny, nie są jednak spójne.<sup>19</sup>

## 6. Terapie uzupełniające

Kobiety często stosują terapie uzupełniające, ponieważ uważa się, że są one bezpieczną alternatywą dla tradycyjnych terapii hormonalnych. Skuteczność i bezpieczeństwo niektórych preparatów uzupełniających kwestionuje się, a kontrowersje wokół nich będą omówione w dalszej części tej pracy. Zgodnie z zaleceniami House of

Lords Committee akupunktura i ziołolecznictwo powinny być regulowane prawnie, aby chronić pacjentów przed znachorstwem. Terapie uzupełniające i medycyna alternatywna są obecnie uregulowane niewłaściwie i niewystarczająco – tylko osteopaci i kręgarze zostali uznani prawem za osoby wykonujące legalny zawód. Podczas gdy dyrektywa Unii Europejskiej dotycząca tradycyjnych produktów ziołolecznicznych została przyjęta w Wielkiej Brytanii w październiku 2005 roku, nie dotyczy ona produktów nabywanych przez kobiety poza granicami Wielkiej Brytanii.<sup>20</sup>

### 6.1. Fitoestrogeny

Rola fitoestrogenów wywołuje znaczne zainteresowanie od czasu, kiedy zauważono w takich populacjach, jak japońska, gdzie dieta jest bogata w izoflawony, że mniejszy odsetek kobiet cierpi na menopauzalne objawy naczynioruchowe, choroby układu krążenia, osteoporozę oraz raka piersi, okrężnicy, endometrium czy jajnika.<sup>21</sup> Konieczne jest jednak poparcie wyników badań epidemiologicznych analizami zawartości izoflawonów w żywności oraz pomiarami ich biodostępności. Wyniki uzyskane w badaniach randomizowanych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych w populacjach zachodnich, były sprzeczne zarówno w przypadku soi, jak i pochodnych czerwonej koniczyny. Obecnie prowadzone są badania, włącznie z badaniem Phytos w ramach Unii Europejskiej, które powinny pomóc w ustaleniu względnej ważności i optymalnych dawek fitoestrogenów, które pozwoliłyby na złagodzenie objawów menopauzy przy jednoczesnej ochronie kości.

#### 6.1.1. Soja

Metaanaliza 178 badań opublikowana w 2005 roku dowiodła, że nie ma spójnych wniosków dla wszystkich badań na temat wpływu produktów sojowych na objawy menopauzy.<sup>21</sup> Dość silne dowody na istnienie korzyści wykazano w randomizowanym badaniu, obejmującym kobiety po menopauzie, którym podawano suplementy z izoflawonami soi, ale nie inne produkty sojowe. Korzyści tych nie wykazało

kilka badań przeprowadzonych wśród kobiet przed menopauzą oraz poddawanych leczeniu raka piersi.

Preparaty soi nie wydają się wpływać na gęstość mammograficzną piersi, będącą markerem ryzyka w odniesieniu do raka piersi, nawet po 2 latach ich stosowania.<sup>22</sup> Długotrwała terapia soją zwiększa jednak częstość występowania objawów wynikających z niewielkiego ryzyka hiperplazji endometrium.<sup>23</sup>

#### 6.1.2. Czerwona koniczyna

W celu oceny działania izoflawonów czerwonej koniczyny (*Trifolium pratense*) w leczeniu objawów naczynioruchowych przeprowadzono pięć badań kontrolowanych placebo. Mimo że dawki izoflawonów czerwonej koniczyny (40-160 mg) oraz czas leczenia (12-16 tygodni) różniły się w poszczególnych badaniach, wszystkie wykazały zmniejszenie liczby uderzeń gorąca w porównaniu do placebo. Różnice były jednak istotne statystycznie tylko w dwóch z pięciu badań.<sup>24,25</sup> Mimo że wyniki trzech z tych badań (łącznie ze stosunkowo dużym badaniem ponad 100 pacjentek) nie były istotne statystycznie,<sup>26</sup> metaanaliza z 2003 roku wykazała niewielką redukcję częstości występowania uderzeń gorąca u kobiet aktywnie leczonych izoflawonami czerwonej koniczyny (40-82 mg/24 h) w porównaniu z otrzymującymi placebo (średnio-ważona różnica 1,5 uderzenia gorąca/24h, 95% PU -2,94 do 0,03,  $p=0,05$ ).<sup>27</sup>

W żadnym z tych badań nie pojawiły się poważne obawy o bezpieczeństwo krótkotrwałej terapii izoflawonami czerwonej koniczyny. Czerwona koniczyna nie wydaje się wpływać na gęstość piersi,<sup>28</sup> choć nie istnieją długotrwałe badania randomizowane dotyczące występowania raka piersi. Brakuje również danych z biopsji endometrium, choć ultrasonograficzne obrazy grubości endometrium są uspokajające.

### 6.2. Ziołolecznictwo

#### 6.2.1. Pluskwica groniasta

Pluskwica groniasta (*black cohosh*) została dopuszczona przez German

Medicines Control Agency do stosowania przez 6 miesięcy w celu kontrolowania objawów menopauzy. Badania przeprowadzone wcześniej na zwierzętach sugerowały, że ma ona działanie „podobne do estrogenów”. Według nowszych prac może to być wynik działania ośrodkowego. Ze wszystkich randomizowanych badań kontrolowanych badających działanie pluskwicy groniastej tylko trzy były kontrolowane placebo.<sup>29-31</sup> Wszystkie, łącznie z badaniem, w którym porównywano pluskwicę groniastą ze złożonymi estrogenami, wykazały korzyści z punktu widzenia objawów naczynioruchowych,<sup>25</sup> ale w celu potwierdzenia skuteczności terapii konieczne jest uzyskanie dalszych danych.

Systematyczny przegląd bezpieczeństwa pluskwicy groniastej wykazuje, że jeśli produkt przyjmowany jest przez pewien czas w zalecanych dawkach, istnieje nieznaczące ryzyko słabych, przejściowych działań niepożądanych, takich jak niezbyt żołądkowo-jelitowy czy wysypka.<sup>32</sup> Odnotowano przypadki poważniejszych działań niepożądanych, włącznie z hepatotoksycznością, a w jednym przypadku konieczny był przeszczep wątroby. Choć z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych nie ma możliwości potwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem pluskwicy groniastej a tymi skutkami niepożądanymi, lekarze są uczulani na tę kwestię przez brytyjskich ustawodawców.<sup>33</sup> Badania kliniczne oceniające wpływ pluskwicy groniastej na piersi nie zostały przeprowadzone. Pogrubienie endometrium zostało ocenione na podstawie obrazu ultrasonograficznego wykonanego po 3 miesiącach terapii pluskwicą groniastą w dawce 40 mg – nie wykryto różnicy między grupą poddaną terapii a pacjentkami otrzymującymi placebo.<sup>32</sup>

#### 6.2.2. Olej z wiesiołka dwuletniego

Olej z wiesiołka dwuletniego jest bogaty w kwas  $\gamma$ -linolenowy. Mimo że jest szeroko stosowany przez kobiety, jego skuteczność w okresie menopauzy nie została udowodniona. Dwie małe próby randomizowane kontrolowo-

wane placebo wykazały, że nie jest skuteczny w przeciwdziałaniu uderzeniom gorąca.<sup>34</sup>

### 6.2.3. Dzięgiel chiński (*Dong quai*)

Dzięgiel chiński jest rośliną wieloletnią, pochodzącą z południowo-zachodnich Chin i powszechnie stosowaną w tradycyjnej medycynie chińskiej. W jednym badaniu randomizowanym nie udowodniono, aby jego działanie było lepsze niż placebo.<sup>35</sup> Z uwagi na obecność kumaryn wiadomo, że lek wchodzi we wzajemne oddziaływanie z warfaryną i powoduje fotosensytyzację.

### 6.2.4. Miłorząb japoński (*Ginkgo bilboa*)

Mimo że miłorząb japoński jest szeroko stosowany, istnieje mało dowodów potwierdzających jego wpływ na poprawę objawów menopauzalnych. Według niektórych badań stosowanie go może przynosić korzyści kobietom z objawami niepokoju i depresji. Niektóre badania u kobiet po menopauzie dowodzą, że miłorząb wpływa korzystnie na funkcje poznawcze, ale wnioski te wymagają jeszcze potwierdzenia w większych badaniach długoterminowych.<sup>36</sup>

### 6.2.5. Żeńszeń

Żeńszeń jest rośliną wieloletnią pochodzącą z Korei i Chin. Jest szeroko stosowany we wschodniej Azji. W badaniach randomizowanych nie dowiedziono, aby był skuteczniejszy w przeciwdziałaniu objawom naczynioruchowym niż placebo. Wpływa jednak na poprawę parametrów dobrego samopoczucia i depresji.<sup>37</sup> Dla potwierdzenia tych wniosków konieczne jest uzyskanie dalszych danych. Z opisów przypadków wynika, że żeńszeń może mieć związek z krwawieniem oraz bólem piersi po menopauzie. Wchodzi w interakcje z warfaryną, fenylną i alkoholem.

### 6.2.6. Dziurawiec

Z uwagi na działanie podobne do działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) dziurawiec jest skuteczny w leczeniu łagodnych i umiarkowanych objawów

depresji u kobiet przed menopauzą,<sup>38</sup> ale nie udowodniono jego skuteczności w przypadku łagodzenia objawów naczynioruchowych. Wchodzi w interakcję z innymi lekami. Na przykład obniża stężenie we krwi: cyklosporyny, midazolamu, takrolimusu, amitryptyliny, digoksynu, indinawiru, warfaryny, fenpropionu i teofiliny. Odnotowano przypadki, w których obniżone stężenie cyklosporyny doprowadziło do odrzucenia przeszczepu. Może też powodować krwawienia przełomowe i zmniejszać skuteczność antykoncepcji (w sytuacji, gdy stosowany jest jednocześnie z doustną antykoncepcją). W przypadku łączenia terapii dziurawcem z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, takimi jak sertralina i paroksetyna zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego.<sup>39</sup>

### 6.2.7. Niepokalanek mnisi (*Agnus castus*)

Chociaż istnieją dane mówiące o korzyściach ze stosowania niepokalanek u kobiet przed menopauzą, te wnioski nie potwierdzają się w przypadku kobiet z objawami menopauzy. Niekiedy jest on jednak stosowany w celu przeciwdziałania tym objawom.

### 6.2.8. Inne zioła

Korzenie lukrecji i waleriany także są popularne, ale nie istnieją wystarczające dowody wskazujące, że mają jakikolwiek wpływ na objawy menopauzy.

## 7. Terapie uzupełniające

Inne terapie uzupełniające to akupresura, akupunktura, technika Aleksandra, ajurveda, osteopatia, hipnoterapia, refleksologia i metoda Reiki. Aby ustalić ich możliwe oddziaływanie, konieczne są kolejne badania.

### 7.1. Akupunktura

Kontrolowane badanie randomizowane, obejmujące 45 kobiet po menopauzie, które poddawano płytkiej akupunkturze, elektroakupunkturze lub którym podawano doustnie estrogeny, wykazało znaczne obniżenie częstości występowania uderzeń gorąca

w każdej z tych trzech grup. Objawy ustąpiły w największym stopniu u pacjentek przyjmujących estrogeny.<sup>40</sup> Mimo że to badanie nie wykazało działań niepożądanych, akupunkturze przypisuje się takie działania niepożądane, jak tamponada serca, odma opłucnowa i zapalenie wątroby.

### 7.1. Refleksologia

Celem refleksologii jest rozładowanie stresu lub leczenie chorób przez ucisk konkretnych miejsc lub obszarów na stopach. Mimo że jest ona stosowana w przypadku wielu schorzeń, takich jak ból, niepokój i objawy przedmenopauzalne, niewiele badań dotyczyło skuteczności refleksologii w przypadku objawów menopauzy. Dotychczas opublikowano jedno badanie randomizowane z udziałem 67 kobiet w wieku 45-60 lat z objawami naczynioruchowymi. Pacjentki randomizowano do grupy refleksologii lub zwykłego masażu stóp. Objawy ustępowały w obu badanych grupach, a między grupami nie występowały istotne różnice.<sup>41</sup>

## 8. Dieta i suplementy diety

### 8.1. Witaminy i minerały

Witaminy, takie jak E i C oraz minerały, takie jak selen występują w różnych suplementach diety. Dowody na to, że przynoszą one jakiegokolwiek korzyści kobietom po menopauzie, są niezwykle skąpe.

### 8.2. Witamina E

Opublikowano tylko dwa kontrolowane badania kliniczne dotyczące wpływu witaminy E na objawy menopauzy. W jednym z nich badano skuteczność działania witaminy E w łagodzeniu uderzeń gorąca u kobiet z rakiem piersi.<sup>42</sup> W porównaniu do placebo istotną statystycznie redukcję częstości występowania uderzeń gorąca zaobserwowano przy dawce witaminy E rzędu 800 IU/24 h. Autorzy podkreślili, że redukcja ta była jednak niewielka i może nie być istotna z klinicznego punktu widzenia. W 2005 roku opublikowano metaanalizę na temat relacji dawka-reakcja między suplementacją witaminy E



a całkowitą śmiertelnością. Ujawniła on wzrost śmiertelności ogólnej przy dawkach wyższych lub równych 400 IU/24 h.<sup>43</sup>

## 9. Homeopatia

Dane uzyskane na podstawie opisów przypadków, badań obserwacyjnych oraz niewielkiej liczby badań randomizowanych są zachęcające, ale do potwierdzenia skuteczności homeopatii w przeciwdziałaniu objawom menopauzy konieczne są dalsze badania. Praca z 2003 roku<sup>44</sup> dotyczyła działania homeopatii w postępowaniu z objawami wynikającymi z przerwy w stosowaniu estrogenu u kobiet z rakiem piersi. W badaniu uczestniczyło czterdzieści pięć kobiet. Najczęstszymi objawami były u nich uderzenia gorąca ( $n=38$ ), zaburzenia nastroju ( $n=23$ ), bóle stawów ( $n=12$ ) i zmęczenie ( $n=16$ ). Aktywna terapia polegała na zindywidualizowanej homeopatii. Badanie ukończyło czterdzieści kobiet (89%). W całym okresie badania widoczne było znaczne złagodzenie średniego nasilenia objawów, a w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania złagodzenie wpływu objawów na życie codzienne pacjentek. Złagodzone zostały także objawy inne niż uderzenia gorąca, takie jak zmęczenie i zaburzenia nastroju. W celu potwierdzenia tych wyników konieczne jest przeprowadzenie większych badań randomizowanych.

## 10. Wskazówki dotyczące stosowania terapii

Kobieta, która z własnego wyboru nie zdecyduje się na tradycyjną HTZ, może oczywiście spróbować innego podejścia prezentowanego w tej pracy. Lekarze klinicyści powinni pamiętać o istnieniu różnych dostępnych opcji leczenia oraz móc dostarczyć pacjentce obiektywne, poparte dowodami informacji o zaletach i wadach poszczególnych rozwiązań.

U kobiet z konkretnymi czynnikami ryzyka lekarze powinni zawsze rozważyć dodatnie i ujemne skutki stosowania HTZ oraz jej zamienników, kierując się stopniem nasilenia obja-

wów, ryzykiem, jakie te objawy powodują, oraz jakością życia pacjentki.

U kobiet z nowotworami estrogeno- lub progesterogenozależnymi, takimi jak rak piersi, lekarze powinni unikać stosowania fitoestrogenów i progestagenów lub progesteronu w ramach terapii pierwszego rzutu, ponieważ mogą one wpływać na tkankę piersi (najlepszym wyborem mogą być w tym przypadku SNRI). Mimo że fitoestrogeny mogą nie stymulować tkanki piersi w wyniku działania podobnego do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, ich stosowanie u pacjentek cierpiących na raka piersi (podobnie jak HTZ) powinno być prawdopodobnie ograniczone do specjalistycznych ośrodków medycznych i badań klinicznych. Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa ich stosowania konieczne jest dokładne monitorowanie.

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania fitoestrogenów u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie. Progestagenów należy unikać z uwagi na ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

## 11. Podsumowanie

Skuteczność wszystkich preparatów alternatywnych wydaje się gorsza od klasycznej HTZ (redukcja objawów o maksimum 50-60% w porównaniu do 80-90% w przypadku typowej HTZ). Ponadto terapie alternatywne także obciążone są swoistymi działaniami niepożądanymi oraz ryzykiem, co w przypadku niektórych produktów zrodziło konieczność wydania odpowiednich ostrzeżeń przez instytucje regulujące rynek. Wprowadzono przepisy, zgodnie z którymi w Wielkiej Brytanii obowiązkowa będzie rejestracja (ale nie licencjonowanie) preparatów ziołowych w Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority (MHRA). Umożliwi to, do pewnego stopnia, kontrolę sprzedaży preparatów bez recepty. Ta dyrektywa obowiązuje aktualnie tylko w Unii Europejskiej.

Biorąc pod uwagę pozytywne aspekty badań, według najświeższych

danych niektóre z lepiej zbadanych preparatów, takie jak soja i czerwona koniczyna, mogą przynosić korzyści polegające nie tylko na łagodzeniu objawów, ale także działać korzystnie na kośćce i układ krwionośny. SNRI oraz ich metabolity podawane w małych dawkach także dają obiecujące wyniki. Mimo że początkowe dane są obiecujące, uzasadnione jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań randomizowanych kontrolowanych w celu potwierdzenia zarówno skuteczności, jak i długoterminowego bezpieczeństwa tych preparatów. Oczekuje się, że w przypadku niektórych z tych produktów dojdzie do uzyskania wystarczających danych, aby mogły być licencjonowane przez MHRA, dostarczając tym samym lekarzom i ich pacjentkom opłacalną i rzeczywiście skuteczną alternatywę dla HTZ.

© 2006 Ryoal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Alternatives to HRT for management of symptoms of the menopause, Opinion Paper 6 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakikolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

## PIŚMIENNICTWO

1. Lindh-Astrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 2004;48:97-105.
2. Greendale GA, Gold EB. Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *Am J Med* 2005;118:148-54.
3. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259-63.
4. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelmark RA, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1995;331:347-52.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomised trial *JAMA* 2004;291:1701-12.
7. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354:1610-1.
8. Wren BG, Brown LB. A double blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flashes. *Med J Aus* 1986;144: 369-70.
9. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser MW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12:155-8.
10. Coope J, Williams S, Patterson JS. A study of the effectiveness of propranolol in menopausal hot flashes. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:472-5.

11. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578–83.
12. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827–34.
13. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in the management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059–63.
14. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigal R, Karjalainen E, Haiva-Mallinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18–26.
15. Guttuso T Jr, Kurlan R., McDermott MP, Kieburz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337–45.
16. Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999;94:225–8.
17. Wren BG, Champion SM, Willetts K, Manga RZ, Eden JA. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:13–18.
18. Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K. Effect of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4:144–50.
19. Wren BG, McFarland K, Edwards L. Micronised transdermal progesterone and endometrial response. *Lancet* 1999;354:1447–8.
20. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Traditional Herbal Medicines Registration Scheme [www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldService=SS\_GET\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON009320&stTargetNodell=95].
21. Balk E, Chung M, Chew P, Ip S, Raman G, Kupelnick B, et al. Effects of soy on health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;(126):1–8.
22. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms: a systematic review. *Maturitas* 2004;47:1–9.
23. Unfer V, Casini ML, Castabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82:145–8.
24. Van de Weijer P, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002;42:187–93.
25. Jeri A. The use of isoflavone supplement to relieve hot flushes. *The Female Patient* 2002;27:45–50.
26. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen Supplements for the treatment of hot flashes: the isoflavone clover extract (ICE) study. *JAMA* 2003;290:207–14.
27. Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. The role of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones in women's reproductive health: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Focus Altern Complement Ther* 2003;8:544.
28. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res* 2004;6:R170–9.
29. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44 Suppl 1:S67–77.
30. Frei-Kleiner S, Schaffner S, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhauser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005;51:397–404.
31. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2739–45.
32. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003;10:58–64.
33. Medical and Healthcare Product Regulatory Agency, Committee on Safety of Medicines. Black cohosh (cimicifuga racemosa) and hepatotoxicity. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2004;30:10 [www.formulary.cht.nhs.uk/pdf/\_doc\_files\_etcf/CSM/cp\_2004\_10.pdf].
34. Chenoy R, Hussain S, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994; 308 (6927):501–3.
35. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double blind placebo controlled trial. *Fertil Steril* 1997;68:981–6.
36. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after six weeks of treatment with Gingko biloba. *J Psychopharmacol* 2005; 19:173–81.
37. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Swedish Alternative Medicine Group. Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:89–99.
38. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996;313:253–8.
39. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, et al. Herb–drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005;65:1239–82.
40. Wyon Y, Wijma K, Nedstrand E, Hammar M. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2004; 7:153–64.
41. Williamson J, White A, Hart A, Ernst E. Randomised controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. *BJOG* 2002;109:1050–5.
42. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495–500.
43. Miller ER 3rd, Pastor-Barriso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37–46.
44. Thomson EA, Reilly D. The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy* 2003;92:131–4.

**STRONY INTERNETOWE**

- American Cancer Society (AC): Complementary and alternative therapies [www.cancer.org/docroot/ETO/ETO\_5.asp?sitearea=ETO]
- National Center for Complementary and Alternative Medicine: National Institutes of Health [www.nlm.nih.gov/ncam/camonpubmed.html]
- Office of Dietary Supplements [www.ods.od.nih.gov]
- Office of Dietary Supplements (IBIDS Database) [http://ods.od.nih.gov/databases/ibids]

**WARTO PRZECZYTAĆ**

- Ernst E, Pittler MH, Stevinson C, White AR. *The Desktop Guide to Complementary and Alternative Medicine: An Evidence-based Approach*. Amsterdam: Elsevier; 2001.
- Rees M, Mander A. *Managing the Menopause Without Oestrogen*. London: Royal Society of Medicine Press; 2004.
- Zollman C, Vickers A. *ABC of complementary medicine: complementary medicine and the doctor*. *BMJ* 1999; 319:1558–61.

**ciąg dalszy piśmiennictwa ze str 39**

15. Ay C, Tengler T, Vormittag R, et al. Venous thromboembolism—a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 2007;92:374–380.

16. Jang MJ, Choi WI, Bang SM, et al. Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in the Korean population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:311–315.

17. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211–224.

18. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2008;3:37–46.

19. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:686–692. Epub 2008 Jul 14

20. Ramadan W, Dewasmes G, Petitjean M, et al. Sleep apnea is induced by a high-fat diet and reversed and prevented by metformin in non-obese rats. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:1409–1418.

21. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:881–891.

22. Ma J, Xiao L. Obesity and Depression in US Women: Results From the 2005–2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Jul 9. [Epub ahead of print]

23. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, et al. Depressive Symptoms and Metabolic Syndrome: Selective Association in Older Women. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009 May 7. [Epub ahead of print]

24. Han JH, Park HS, Shin CI, et al. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalised and obesity-specific QOL scales. *Int J Clin Pract* 2009;63:735–741.

25. Becker T, Vermeulen MJ, Wyatt PR, et al. Maternal obesity and the risk of placental vascular disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:1132–1136.

26. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, et al. Association Between Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and Hypertension in Pregnancy. *Metab Syndr Relat Disord* 2008 Oct 11. [Epub ahead of print]

27. Lefcourt LA, Rodis JF. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:503–506.

28. Ray JG, Diamond P, Singh G, et al. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG* 2006;113:379–386.

29. Schrauwers C, Dekker G. Maternal and perinatal outcome in obese pregnant patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:218–226.

30. Clausen T, Burski TK, Øyen N, et al. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2005;153: 887–894.

31. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. A protective effect of breastfeeding on progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child* 2009 Jun 24. [Epub ahead of print]

32. Ram KT, Bobby P, Hailpern SM, et al. Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife—SWAN, the study of women's health across the nation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:268.e1–6. Epub 2008 Jan 14.

33. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49:2201–2207.

34. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:201–219.