

Léčivé přípravky a doplňky stravy ovlivňující nežádoucí symptomy klimakteria

Mgr. Jan Vosátka¹, Mgr. Barbora Vaňková¹, Mgr. Simona Dvořáčková¹, doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.^{1,2}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Období klimakteria je provázeno četnými symptomy, které negativně ovlivňují kvalitu života žen a často vedou k návštěvě odborníka. V ordinaci lékaře nebo v lékárně je důležité zvolit vhodnou léčebnou strategii na základě individuálního posouzení prospěšnosti a rizika farmakoterapie. V současné době je k dispozici poměrně široké spektrum přípravků, které je možné použít k řešení klimakterických symptomů. Cílem článku bylo ukázat terapeutické možnosti léčivých přípravků vázaných na lékařský předpis a volně prodejných léčivých přípravků, které ovlivňují příznaky klimakteria. Druhotným záměrem bylo uvést přehled dostupných doplňků stravy a diskutovat jejich možné využití v klimakteriu.

Klíčová slova: klimakterium, menopauza, hormonální substituční terapie, volně prodejné léčivé přípravky, doplňky stravy

Medicinal products and dietary supplements affecting unfavorable symptoms of climacterium

The climacteric period is accompanied by numerous symptoms that negatively affect women's quality of life and often lead to visit to a health care professional. In a physician's office or in a pharmacy, it is important to choose an appropriate therapeutic strategy based on an individual assessment of the pharmacotherapy risk and benefit. Nowadays, there is a wide spectrum of drugs that can be used for the climacteric symptoms. The aim of the article was to show the therapeutic options that influence the climacteric symptoms including prescribed drugs and over-the-counter drugs. Furthermore, the article contains a review of food supplements and their possible use in climacterium.

Key words: climacterium, menopause, hormonal replacement therapy, over-the-counter drugs, dietary supplements

Úvod

Pojmem klimakterium je označováno období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem senia, které fyziologicky nastává mezi 45. a 60. rokem života. Toto období podle Světové zdravotnické organizace začíná přibližně jeden rok před menopauzou a může být doprovázeno klinickými obtížemi negativně ovlivňujícími kvalitu života ženy. Rozlišuje se období premenopauzy (12 měsíců před menopauzou se zachovalým menstruačním cyklem a již prvními známkami akutního klimakterického syndromu), perimenopauzy (bezprostředně před menopauzou s nástupem prvních symptomů) a postmenopauzy (12 měsíců po poslední fyziologické menstruaci až do období senia). Samotná menopauza je definována jako poslední fyziologická menstruace (1).

Během celého období klimakteria dochází ke změnám ovariálních funkcí. V jeho průběhu se snižuje syntéza estrogenů a gestagenů s následným poklesem jejich plazmatických koncentrací. Důsledkem jsou různé endokrinní, metabolické, organické a psychické změny. Protože klimakterium představuje při-

rozený proces stárnutí ženy, k farmakoterapii se přistupuje jen u symptomatických žen po pečlivém zvážení prospěšnosti a rizik léčby. První diagnostické znaky blížící se menopauzy představuje zvýšená hladina folikulostimulačního hormonu (FSH) (2–4).

S řešením vhodnosti samoléčby u pacientek s klimakterickými symptomy se farmaceut, společně s farmaceutickým asistentem, setkávají pravidelně v každodenní lékárenské praxi a musí být schopni vybrat nevhodnější přípravek v krátké chvíli. Po zvolení možnosti samoléčby nebo u pacientek s již předepsanou léčbou od ošetřujícího lékaře musí podat takové informace, aby podpořili adherenci k léčbě a zároveň maximalizovali terapeutický přínos dané léčby a minimalizovali její rizika.

Cílem článku bylo ukázat terapeutické možnosti, které lze použít k ovlivnění příznaků klimakteria, a to jak mezi léčivými přípravky (LP) vázanými na lékařský předpis, tak mezi volně prodejnými léčivými přípravky (OTC). Druhotným záměrem bylo uvést přehled dostupných doplňků stravy (DS) a diskutovat jejich možné využití v klimakteriu.

Symptomatologie klimakteria

Klimakterické symptomy je možné zařadit do tří kategorií: akutní (vegetativní), subakutní (organické) a chronické (metabolické) syndromy (1, 5). Závažnost některých těchto symptomů je u většiny žen středně až velmi významná a vede často k návštěvě odborníka (6, 7).

Synonymem pro vegetativní syndrom je tzv. „klimakterický syndrom“, který sice neohrožuje zdraví ženy přímo, avšak může negativně ovlivňovat kvalitu jejího života. Do této kategorie jsou zahrnuty poruchy vazomotorické (např. návaly, noční pocení, palpitace, bolesti hlavy) a psychické (např. nespavost, poruchy paměti, úzkost, podrážděnost, deprese, změny libida, zhoršená schopnost koncentrace, ztráta energie) (1, 5).

Organické a metabolické syndromy jsou souhrnně označovány jako „estrogen-deficitní metabolický syndrom“ a mohou při dlouhodobé dekompenzaci vést k poškození zdraví ženy. Do této heterogenní kategorie jsou zařazeny např. kožní změny, urogenitální atrofie, kardiovaskulární onemocnění, vliv na centrální nervový systém, snížená funkce endotelu a svaloviny cévních stěn,

Tab. 1. Aktuálne obchodované kombinované perorálne formy HRT k léčbě klimakterických symptomů (11)

| Název přípravku | Název účinné látky | Dávkování | Poznámka |
|---|--|---------------------------|---|
| ANGELIQ (3× 28 tbl; 1 mg/2 mg) | Drospirenon, hemihydrát estradiolu | 1× D | Při zapomenutí tbl užít další do 24 hod, nad 24 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| FEMOSTON (1× 28 tbl; 1 mg + 1 mg/10 mg) | Dydrogesteron, hemihydrát estradiolu | 1× D | 1× D bílá tbl prvních 14 dní, poté 1× D šedá tbl dalších 14 dní. Nezávisle na příjmu potravy. Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| FEMOSTON (1× 28 tbl; 2 mg + 2 mg/10 mg) | | 1× D | 1× D červená tbl prvních 14 dní, poté 1× D žlutá tbl dalších 14 dní. Nezávisle na příjmu potravy. Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| FEMOSTON CONTI (1× 28 tbl; 1 mg/5 mg) | | 1× D | Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| FEMOSTON MINI (1× 28 tbl; 0,5 mg/2,5 mg) | | | |
| GYNOVEL (1× 84 tbl; 1 mg/0,5 mg) | Estradiol-valerát, norethisteron-acetát | 1× D | Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| INDIVINA (3× 28 tbl; 1 mg/2,5 mg) | Estradiol-valerát, medroxyprogesteron-acetát | 1× D | Při zapomenutí tbl znehodnotit a vyhodit, pokračovat normálně. |
| INDIVINA (3× 28 tbl; 1 mg/5 mg) | | 1× D | |
| INDIVINA (3× 28 tbl; 2 mg/5 mg) | | 1× D | |
| DIVINA (3× 21 tbl; 2 mg + 2 mg/10 mg) | | 1× D, 21 dní, 7 dní pauza | 1× D bílá tbl 11 dní, poté 1× D modrá tbl 10 dní. Při zapomenutí tbl znehodnotit a vyhodit, pokračovat normálně. |
| KLIMODIEN (3× 28 tbl; 2 mg/2 mg) | Estradiol-valerát, dienogest | 1× D | Při zapomenutí tbl užít další do 24 hod, nad 24 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| KLIMONORM (3× 21 tbl; 2mg + 2mg/0,15 mg) | Levonorgestrel, estradiol-valerát | 1× D, 21 dní, 7 dní pauza | 1× D žlutá tbl 9 dní, poté 1× D hnědá tbl 12 dní. |
| KLIOGEST (1× 28 tbl; 2 mg/1 mg) | Norethisteron-acetát, hemihydrát estradiolu | 1× D | Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| NORESMEA (3× 28 tbl; 1 mg/0,5 mg) | | 1× D | |
| NOVOFEM (1× 28 tbl; 1 mg + 1 mg/1 mg) | | 1× D | 1× D červená tbl 16 dní, poté 1× D bílá tbl 12 dní. Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| TRISEQUENS (1× 28 tbl; 2 mg+2 mg/1 mg + 1 mg) | | 1× D | 1× D modrá tbl 12 dní, poté 1× D bílá tbl 10 dní, poté 1× D červená tbl 6 dní. Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| KLIANE (3× 28 tbl; 2 mg/1 mg) | | 1× D | Při zapomenutí tbl užít další do 24 hod, nad 24 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| ACTIVELLE (1× 28 tbl; 1mg/0,5mg) | | 1× D | Při zapomenutí tbl užít další do 12 hod, nad 12 hod tbl vynechat a normálně pokračovat. |
| ACTIVELLE (3× 28tbl; 1 mg/0,5 mg) | | 1× D | |

Legenda: D – denně

negativní ovlivnění tuků a cukrů a osteoporóza (1, 5). Osteoporózou trpí každá třetí žena starší 50 let. Součástí komplexní péče o pacienty s osteoporózou by měla být i prevence pádů či mírnění jejich vlivu na kost. Pád(y) v anamnéze přitom představují jeden z nezávislých faktorů zvýšeného rizika osteoporotických fraktur (8, 9).

Přehled léčebných strategií

Hlavním cílem terapie je zmírnit vliv akutního klimakterického syndromu na zdraví ženy a zejména kvůli negativnímu vnímání tohoto stavu pacientkami zvýšit kvalitu jejich života. Základní léčbu

představuje hormonální substituční terapie (HRT), a to podání estrogenů, gestagenů nebo jejich kombinace. Samotná estrogení substituce je vhodná u žen po hysterektomii, naopak ženy s dělohou profitují z podání estrogenů společně s gestageny, které mají protektivní vliv na endometrium, zabraňují endometriální proliferaci, rozvoji hyperplazie a vzniku endometriálního karcinomu (1, 4). Z nehormonálních LP vázaných na lékařský předpis jsou využívána některá další léčiva ovlivňující centrální nervový a kardiovaskulární systém. Při kontraindikaci nebo odmítání HRT, příp. k podpoře terapie, je další možností OTC nebo

prostředky komplementární a alternativní medicíny. Z nich jsou využívány OTC a DS s obsahem fytoestrogenů, vitaminy, minerály a probiotika, ale také homeopatie a akupunktura (2–4).

Volba účinné látky a cesty podání

U monokomponentních i kombinovaných estrogenních LP jsou využívány zejména přírodní estrogény, protože syntetická analoga podléhají rychlému efektu prvního průchodu játry. Pro perorální podání lze použít mikronizovaný estradiol, estery estradiolu, estron, estriol nebo konjugované ekvinní es-

Tab. 2 Aktuálně obchodované transdermální HRT k léčbě klimakterických symptomů (11)

| Název přípravku | Název účinné látky | Dávkování | Poznámka |
|---|-----------------------|---|--|
| CLIMARA 50 (4 tdr emp, 50 mcg/24 hod) | Hemihydrát estradiolu | Kontinuálně: 1x T (výměna po 7 dnech) Cyklicky: 1x T 21 dní, 7 dní pauza | Suché místo na kůži trupu nebo hýždí, pevně přitisknout na kůži po dobu 10 s, střídát místo v týdenním intervalu, lze se koupat a sprchovat (ne velmi horká voda). Po náhlém odlepení náplast znovu nalepit do uplynutí intervalu. Neaplikovat v oblasti prsou, poraněné, masné, podrážděné kůže a míst, kde může dojít k odlepení. |
| DERMESTRIL 25 (8 tdr emp, 25 mcg/24 hod) | | Kontinuálně: 2x T (výměna po 3–4 dnech) Cyklicky: 2x T 21 dní, 7 dní pauza | Na kůži v oblasti boků, horního kvadrantu hýždí, lumbální krajiny nebo břicha, suché místo, střídání místa, lze se koupat a sprchovat (ne horká voda velmi). Po náhlém odlepení nalepit novou náplast do uplynutí intervalu. Neaplikovat v oblasti prsou, poraněné, masné, podrážděné kůže a míst, kde může dojít k odlepení. |
| DERMESTRIL 50 (8 tdr emp, 50 mcg/24 hod) | | | |
| DERMESTRIL-SEPTEM 25 (4 tdr emp, 25 mcg/24 hod) | | Kontinuálně: 1x T Cyklicky: 1x T 21 dní, 7 dní pauza | Na kůži v oblasti boků, horního kvadrantu hýždí, lumbální krajiny nebo břicha, suché místo, střídání místa, lze se koupat a sprchovat (ne velmi horká voda). Po náhlém odlepení náplast nalepit novou do uplynutí intervalu. Neaplikovat v oblasti prsou, poraněné, masné, podrážděné kůže a míst, kde může dojít k odlepení. |
| DERMESTRIL-SEPTEM 50 (4 tdr emp, 50 mcg/24 hod) | | | |
| ESTRAHEXAL 25 (6 tdr emp, 25 mcg/24 hod) | | Kontinuálně: 2x T Cyklicky: 2x T 21 dní, 7 dní pauza | Zadní plocha hýždí (zdravá a dobře očištěná plocha), na 10 s přitlačit na kůži, měnit místo aplikace. Možné se koupat a sprchovat (ne velmi horká voda). Po náhlém odlepení nalepit novou náplast do uplynutí intervalu. Neaplikovat v oblasti prsou. |
| ESTRAHEXAL 50 (6 tdr emp, 50 mcg/24 hod) | | | |
| LENZETTO (1x 56 tdr spr sol, 1,53 mg/dáv.) | | 1x D | Při vynechání podat hned, jak je to možné, a případně vynechat a podat dávku v obvyklém režimu. Na suchou a zdravou kůži předloktí. Před prvním použitím 3x stlačit a aplikovat do plastového krytu. Při aplikaci 2–3 odměřených dávek na vnitřní plochu paže a zápěstí bez překrývání jednotlivých dávek, možné aplikovat na příslušnou oblast druhého předloktí nebo vnitřní stranu stehén. Nechat alespoň 2 min zaschnout a alespoň 60 min kůži nemýt. |
| OESTROGEL (1x 80 g gel; 0,6 mg/g) | Estradiol | 1x D (24–28 dnů) | Čistá kůže, přednostně po umytí (ráno nebo večer) v oblasti břicha, stehén, ramen, paží. Alespoň 2 min nechat zaschnout. Neaplikovat v oblasti prsou. |

Legenda: D – denně, T – týdně

trogeny. Pro transdermální podání se využívá nejčastěji 17 β -estradiol a pro lokální podání estriol. Estery estradiolu jsou vhodné pro intramuskulární podání (Agofollin depot, Neofollin) (10, 11).

Naproti tomu gestageny jsou užívány nejčastěji perorálně, a to ve formě mikronizovaného progesteronu nebo jeho syntetických analog. Ty se vzájemně liší dalšími vlastnostmi, které je nutné při výběru farmakoterapie zohlednit (4). Medroxyprogesteron se například vyznačuje mírnou anabolickou a androgenní aktivitou, drospirenon výrazným antiandrogenním a mineralokortikoidním účinkem a cyproteron acetát antiandrogenní aktivitou vedoucí např. k potlačení projevů virilizace (12). V některých případech je možné použít intrauterinní tělísko (inzert, IUD) s obsahem levonorgesterolu (Mirena) (13). Z aplikace profitují zejména menopauzální ženy s vazomotorickými symptomy, které užívají pouze estrogenní terapii. IUD pak chrání endometrium před patologickou hyperplazií a rizikem karcinomu

(14). Levonorgestrel aplikuje vždy lékař, a to jednou za 5 let na konci menstruace. U již nemenstrujících žen se může zavést kdykoliv. U některých menopauzálních symptomů je možné podat injekční depotní formu medroxyprogesteron-acetátu (Depo-Provera) v dávkování 1x za 3 měsíce (11).

Hormonální substituční terapie v praxi

Zahájení HRT je vhodné u zdravotních symptomatických žen, u kterých nejsou zaznamenány následující kontraindikace, tj. estrogen-dependentní karcinomy (karcinom prsu, endometria, ovarií), a také prekancerózy, včetně podezření na ně. Dále jsou kontraindikovány stavy jako probíhající nebo anamnestická žilní tromboembolie, nekompensovaná nebo neléčitelná hypertenze, závažné onemocnění jater, porfyrie, vaginální krvácení nejasné příčiny, příp. alergie na složky HRT. Často jsou hojně diskutovány i relativní kontraindikace, tj. ischemická choroba srdeční

a cévní mozková příhoda, migréna, diabetes mellitus, endometrióza a myom (15, 16). Tyto stavy však nemusí podle některých autorů v kontextu dostupných dokladů bránit užívání HRT, pokud nejsou tato onemocnění výrazně dekompenzována (17). Podmínkou je také přístup pacientky k léčbě a ochota léčiva užívat (18). Léčbu je vhodné zahájit nejnižší účinnou dávkou a podávat ji pouze po nezbytně dlouhou dobu (7). U každé ženy by také měla být individuálně posouzena prospěšnost léčby a rizika spojená s léčbou. Obecně je však možné říct, že benefity obvykle převažují u žen mladších 60 let nebo které jsou nejdéle 10 let od menopauzy (19).

Každá pacientka by měla být upozorněna na možné nežádoucí účinky (NÚ) spojené s nasazením HRT. S estrogenní substituční terapií jsou obvykle spojeny NÚ, jako např. nauzea, zvracení, retence vody, napětí v prsou, migréna, změny nálad, bolest v podbřišku, krvácení ze spádů, s gestagenní substituční terapií pak např. únava, úzkost, agresivita, deprese,

Tab. 3. Aktuálně obchodované kombinované topické HRT k léčbě klimakterických symptomů (11)

| Název přípravku | Název účinné látky | Dávkování | Poznámka |
|---|--------------------------|--|--|
| LINOLADIOL N (1x 25 g vag crm; 0,01 g/100 g) | Hemihydrát estradiolu | první týden 48 hod interval, poté 2x T, max. 4 týdny | Použit vždy aplikátor, který musí být po aplikaci omyt teplou vodou. Při vynechání podat ihned, jak je to možné a nezdvojit dávky. |
| VAGIFEM (1x 18 vag tbl nob + 18 apl; 10 mcg) | | první 2 týdny 1x D, poté 2x T | Zavádět aplikátorem hluboko do pochvy, aplikátor po použití vyhodit. Při vynechání podat ihned, jak je to možné, a nezdvojit dávky. Před začátkem léčby musí být vyléčeny všechny vaginální infekce. |
| OVESTIN (1x 15 g + apl; 1 mg/g) | Estriol | 1x D večer po dobu prvních několika týdnů, poté postupně snižovat do dosažení udržovací dávky (2x T) | Zavádět aplikátorem hluboko do pochvy. Po aplikaci aplikátor umýt v mýdlové vodě a nedávat do horké nebo vařící vody. Při vynechání podat ihned, jak je to možné, a nezdvojit dávky. |
| OVESTIN (1x 15 g, 1 mg/g) | | | |

Legenda: D – denně, T – týdně

snížení libida a zvýšená chuť k jídlu. Výše uvedené NÚ jsou typické spíše pro perorální léčbu, u transdermální terapie je jejich výskyt poměrně eliminován (1, 15, 20). NÚ navíc mohou v průběhu několika měsíců až vymizet. V případě, že přetrvávají, je třeba zvážit změnu farmakoterapie (21).

Z pohledu lékových interakcí může dojít k ovlivnění účinku estrogenů a gestagenů při současném užití s induktory cytochromu P450, jako jsou antiepileptika (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin), antiinfektiva (např. rifampicin) nebo třezalka tečkovaná. Naopak zvýšení účinku lze očekávat u inhibitorů jaterních enzymů, jako jsou azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol), verapamil, diltiazem, makrolidy (zejména klarithromycin) a grapefruitová šťáva. K mírnějšímu ovlivnění dochází při transdermálním podání, jelikož je takto eliminováno riziko efektu prvního průchodu játry (11).

Přehled terapeutických režimů

U kombinovaných forem HRT je možné zvolit některý ze tří léčebných režimů: cyklický, sekvenční nebo kontinuální. Během cyklického podání jsou užívány estrogeny spolu s gestageny po dobu 21 dní, po které následuje 7denní pauza. Další možností je sekvenční podání, kdy je gestagen podáván ve druhé fázi cyklu (10–14 dní) v konstantní nebo stupňující se dávce. Z cyklického nebo sekvenčního podání nejvíce profitují perimenopauzální ženy se zachovalou, avšak nepravidelnou menstruací. Oba hormony je také možné podávat v kontinuálním režimu bez přerušování, obvykle v konstantní dávce.

Tento režim je vhodný pro postmenopauzální ženy bez menstruačního krvácení. V sekvenčním a cyklickém režimu se často objevují při 7denní pauze vazomotorické symptomy a pseudomenstruace. U kontinuálního podání se obvykle tento typ menstruace neobjevuje a je provázeno amenoreou (10, 21).

Perorální podání

Nejvhodnější formou podání zůstává perorální aplikace. V současné době jsou na českém trhu dostupné monokomponentní LP obsahující pouze estrogeny, a to Estrofem a Estrimax (hemihydrát estradiolu) a Ovestin (estriol). Tyto LP mají být užívány 1x denně každý den ve stejnou dobu. Nejčastější problém z pohledu pacientky představuje non-adherence k léčbě, která může vést k lehké pseudomenstruaci. Při vynechání dávky v období kratším než 12 hod. má být užitá další tableta a při vynechání nad 12 hod. se tableta již neužívá, ale pokračuje se v pravidelné dávce další den (5).

U žen v premenopauze mohou být podány samostatné gestageny nebo mohou být podány ženám k doplnění estrogenů substituace k prevenci endometriální hyperplazie. Jedná se o perorální přípravky Gynprodyl (progesteron), Provera (medroxyprogesteron-acetát), Duphaston (dydrogesteron) a Utrogestan (progesteron), u kterého je možné i vaginální podání. Progesteron by měl být v závislosti na dávce podáván 1x až 2x denně, ideálně večer nebo ráno nalačno. Při výskytu NÚ, jako je somnolence nebo nauzea, lze použít Utrogestan intravaginálně 2–3x denně. Perorální medroxyprogesteron-acetát lze podávat

kontinuálně nebo sekvenčně a dydrogesteron sekvenčně nebo cyklicky (11).

Kombinované LP obsahující estrogeny a gestageny jsou shrnuty v Tab. 1. Obvykle se podávají 1x denně v kontinuálním nebo cyklickém režimu se 7denní přestávkou (5).

Transdermální podání

Při intoleranci perorální léčby nebo při zvýšeném riziku (např. tromboembolická nemoc, cévní mozková příhoda) jsou využívanou alternativou transdermální systémy, zejména ve formě náplastí. Jejich hlavní výhodou je vyhnutí se efektu prvního průchodu játry, zanedbatelný vliv zažívacího traktu na absorpci léčiva a v porovnání s perorální léčbou možnost podání nižší dávky estrogenů. Transdermální systémy se obvykle aplikují 2x týdně, vždy na jiné místo. Nejčastějším místem podání je břicho, hýždě, ramena, naopak není vhodné aplikovat náplast v okolí prsou nebo na prsa. Komplikací podání bývá iritace pokožky v místě nalepení. Všechny LP dostupné na českém trhu jsou shrnuty v Tab. 2.

Topické podání

Topické podání estrogenů se využívá nejčastěji u žen se symptomy spojenými s vaginální atofií a problémy dolních močových cest v období klimakteria. Díky nízké systémové absorpci estrogenů z vaginálních tablet, globulí nebo krémů vykazují minimální vliv na endometrium. Z tohoto důvodu u nich není obecně nutné podávání protektivních gestagenů (10, 13).

Topické LP s obsahem estrogenů jsou uvedeny v Tab. 3. Nejčastěji jsou podávány ve formě gelů nebo globulí, které

Tab. 4. Vybrané doplňky stravy s obsahem fytoestrogenů používané ke zmírnění klimakterických obtíží obchodované v České republice (výběr proveden na webových stránkách e-shop lekarna.cz a benu.cz)

| Název přípravku | Název účinné látky | Složení |
|---|--------------------|--|
| ADVANCE Menoxin | 1–2x D | Jetel luční, sója luštinatá, ploštičník lékařský, len setý, mateří kašička, šalvěj lékařská, vitamin B5 |
| Bellasin Balance 40+ | 2x D | Jetel červený, sója luštinatá, len setý, Lipotherm (zelený čaj, L-karnitin, guarana, zázvor), CardioVit (olivové listí, rozchodnice růžová), Osteoplex (vápník, vitamin D3) |
| Červený jetel Plus Soja | 1x D | Jetel červený, sója luštinatá, vitamin E |
| Červený jetel výtažek z květu | 2x D (25 ml) | Jetel červený |
| Decolen Forte | 1x D | Sója luštinatá, len setý, chmel otáčivý, vinná réva, beta-sitosterol, vitamin D2 a D3 |
| Dr. Böhm Dýňové tablety pro ženu | 2x D | Sója luštinatá, dýně štýrská |
| Dr. Böhm Isoflavon 90 mg forte | 1x D | Jetel luční, sója luštinatá, pupalkový olej |
| Dr. Max Menoa | 1x D | Sójové izoflavonoidy, len setý, chmel otáčivý, resveratrol, vitamin E, B6, B9 |
| Dr. Müller Klimakterin | 2x D | Jetel luční, sója luštinatá, rybí olej Omega-3, vitamin D |
| Dr. Popov Kapky bylinné Klimakterium | 3x D (20 gtt) | Květ jetele, chmel šišťice, list meduňky, šalvějová nať, nať řebříčku, nať kotvičniku, plod jeřábu, kontryhelová nať, nať hluchavky |
| Elli MenoOsteo (forte) | 2x D | Jetel luční, sója luštinatá, chmel otáčivý, vitamin K2, D3, B2, B9, B12, vápník |
| Femarelle | 2x D | Sója luštinatá, len setý, vitamin B6 |
| Femiflavon forte | 1–2x D | Jetel červený, vinná réva, vláknina, ostropestřec mariánský, dunaliella salina (zdroj karetonoidů), vitamin B6, B9, B12 |
| FytoFEM harmony + control | 1x D | Jetel luční, sójové izoflavonoidy, ploštičník lékařský, kozlík lékařský, třezalka tečkovaná, Control complex (chrom, guarana, mexický divoký jam, hořčik), vápník, selen, zinek, vitamin B3, B5, D |
| Fytopharma Gynastan Meno | 1–2x D | Jetel luční, chmel otáčivý, šalvěj lékařská, meduňka |
| GS Merilin | 1x D | Ploštičník lékařský, vitamin D3, vápník |
| GS Merilin Harmony | 1x D | Ploštičník lékařský, třezalka tečkovaná, vitamin D3, vápník |
| Isoflavone | 1x D | Sója luštinatá, inulin |
| IVE ikontinstop | 1x D | Jetel luční, sója luštinatá, len setý, Microzome flavonolignanový komplex (extrakt ze semen ostropestřce mariánského, lecitin, squalen, amarantový olej a vláknina) |
| Izoflavony Duo s vit. D | 1–2x D | Jetel červený, sója luštinatá, rybí olej Omega-3, vitamin D |
| Menoaktiv | 2x D | Jetel červený, ploštičník hroznatý, andělíka čínská, šalvěj lékařská, jam vlnatý |
| Menoflavon forte | 1x D | Jetel červený |
| MenoMax | 1x D | Sója luštinatá, lecitin, nenasycené mastné kyseliny, vláknina, oligosacharidy, vitamin B9 a E |
| Mensicol | 2x D | Drmek obecný, inulin |
| Minapent | 2x D | Jetel červený, třezalka tečkovaná |
| Mycomeno | 1x D | Jetel červený, ploštičník hroznatý, mateří kašička, včelí pyl, reishi, Cordyceps CS-4, meduňka lékařská, andělíka čínská, muira puama, zelený čaj |
| PM Estromenox | 1–2x D | Sója luštinatá, kudzu, vinná réva, fermentovaný pyl, propolis, vitamin C, koenzym Q10 |
| Sarapis Plus | 2x D | Inulin, květový pyl, fermentovaný pyl, šalvěj lékařská, včelí mateří kašička, vitamin C, E, K, D3, beta-karoten, železo, chrom, selen, koenzym Q10 |
| Sarapis Soja | 1–2x D | Jetel červený, sójové boby, mateří kašička, květový pyl, fermentovaný pyl, vitamin C, B6, D3, beta-karoten, železo, koenzym Q10 |
| Swiss Estrovone isoflavony | 1–3x D | Sója luštinatá |
| Šťavnatý duet MENOPAUZA | 2x D (25 ml) | Jetel červený, jeřáb ptačí, camu-camu |
| VitaHarmony KlimaLady | 1x D | Jetel luční – červený, sójové izoflavonoidy, marhaník granátový, lékořice lysá, andělíka čínská, ostružiník maliník |
| Walmart Mabelle | 1–2x D | Jetel luční, len setý |

Legenda: D – denně

jsou z počátku aplikovány každý den, s následným postupným prodlužováním intervalů mezi dávkami. Topické přípravky ve formě gelů a sprejů se aplikují zejména na předloktí, paži nebo stěnu břichu. Nejčastější komplikací je iritace v místě podání, kolísání absorbované látky v závislosti na ploše podání, intenzitě roztírání a vlivu oděvu (10).

Další terapeutické možnosti

Vhodnou alternativou pro ženy s anamnézou endometriózy a u žen, které podání HRT netolerují z jakéhokoliv

důvodu, je tibolon. Jedná se o syntetické steroidní léčivo s estrogenními, androgenními a gestagenními vlastnostmi, které je používáno pro léčbu klimakterických symptomů s pozitivním efektem na náladu, sexuální funkce, vaginální atrofii, urogenitální symptomy a osteoporózu. V porovnání s placebem působí příznivě na vazomotorické symptomy, ale ve srovnání s HRT dosahuje menšího účinku. Kontraindikace tibolonu jsou v podstatě shodné jako u kombinované nebo čistě estrogenní HRT. U pacientek s historií karcinomu prsu zvyšuje riziko

recidiv a také zvyšuje riziko cévní mozkové příhody u žen starších 60 let. Mezi časté NÚ patří např. bolesti v podbříšku, svědění v oblasti genitálu, genitální výtok a vaginální krvácení (11). V porovnání s HRT je nižší riziko vaginálního krvácení (22, 23). Tibolon (Ladybon, Livial) se užívá 1x denně a před jeho nasazením je potřeba vyloučit jakékoliv vaginální krvácení. Při vynechání dávky v období kratším než 12 hod. má být užitá další tableta a při vynechání nad 12 hod se tableta již neužívá, ale pokračuje se v pravidelné farmakoterapii další den (11).

U symptomatických žen v perimenopauze, které mají obavy z otěhotnění a mají nepravidelnou menstruaci, je vhodné nasadit nízkodávkovou kontracepci (21).

Pro léčbu vazomotorických symptomů u žen s kontraindikací HRT je možné použít některé nehormonální skupiny léčiv. Z léčiv ovlivňujících centrální nervový systém se osvědčila antidepresiva ze skupiny SNRI (např. venlafaxin), SSRI (např. citalopram, escitalopram, paroxetin), nebo antiepileptika (např. gabapentin a pregabalin).

Volně prodejné léčiva

Z dostupných OTC je aktuálně na trhu Menofem (60 nebo 90 tablet), který obsahuje suchý extrakt ploštičnicku hroznatého. Při užívání 2× denně alespoň 8 týdnů je indikován u středně těžkých až těžkých neurovegetativních symptomů. Bez porady s lékařem by neměl být užíván déle než 6 měsíců. Ploštičník je zdrojem fytoestrogenů a ovlivňuje především vazomotorické symptomy. Jeho účinek je patrně založený na působení na estrogenových a serotoninových receptorech, ale také na opioidních a dopaminových receptorech (1, 3). Zároveň by měl působit protektivně na stavbu kostí, aniž by ovlivňoval prsní a děložní tkáň, nicméně data nejsou zcela konzistentní. V souvislosti s užíváním ploštičnicku byly zaznamenány určité signály hepatotoxicity, které však zatím nebyly dostatečně potvrzeny. Přesto lze toto případné riziko eliminovat snížením konzumace alkoholu, vyloučením hepatotoxických léčiv a zvýšenou opatrností u pacientů s hepatální insuficiencí v anamnéze. Ploštičník může snižovat účinek azathioprinu a cyklosporinu nebo zvyšovat riziko NÚ atorvastatinu a warfarinu (1, 3, 24).

Dále je dostupná čajová směs Fytokliman Planta, která je naopak vhodná u mírnějších příznaků. Doporučován je jeden šálek na noc (louhovat 10 min ve 250 ml vařící vody) (25), a to z důvodu sedativních účinků některých bylin (třezalkové, meduňkové a dobromyslové nati, hlohového listu s květem a chmelových šištic). Chmel je navíc zdrojem fytoestrogenů. Třezalka je dále v lidovém léčitelství využívána u depresivních a anxiózních symptomů, její

nevýhodou je však značný interakční potenciál (indukce CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 1A2 a P-glykoproteinu) a fototoxicita. Dobromysl má zároveň dezinfekční a spazmolytické účinky. Hlohový list s květem působí jako kardiotonikum a snižuje krevní tlak. Směs dále obsahuje kontryhelovou nať, která je zdrojem tříslovin, a březový list s močopudnými účinky (3, 25, 26).

Doplňky stravy a další podpůrné prostředky

Na českém trhu je dostupné značné množství DS na bázi fytofarmak, vitaminů a minerálů. I když nejsou DS ze své podstaty určeny k léčbě, jsou vyhledávány pacientkami s klimakterickými obtížemi, pravděpodobně i z důvodu omezeného spektra registrovaných OTC na trhu a již zmíněných častých obav z HRT. Jejich přehled je kvůli značné rozmanitosti uveden v Tab. 4. Využívány jsou zejména DS s obsahem fytoestrogenů (izoflavonoidy, flavonoidy, lignany, kumestany, stilbeny), které by měly vykazovat určitou estrogení aktivitu. Hlavními zdroji fytoestrogenů jsou již zmíněný ploštičník hroznatý, jetel luční, sója luštinatá a lněné semeno. Mezi další zdroje patří maková a slunečnicová semena, chmelové šišťice, vlašské ořechy, červené zelí, brokolice, květák, dále některé luštěniny (např. cizrna, hrách, čočka), ovoce a zelenina (jahody, brusinky, rybíz, červená vinná réva, jablka, rajčata, ledový salát, česnek, datle aj.), lékořice, rýže, obilniny, mateří kašička, čaj a vojtěška (1, 3, 27).

Účinnost fytoestrogenů ale doposud nebyla plně prokázána. Příčinou jsou pravděpodobně faktory ovlivňující jejich množství v přípravku a tím i jejich účinek, jako např. způsob pěstování, zpracování jednotlivých rostlin nebo způsob extrakce. Obtížné je také srovnání jednotlivých DS pro možnou variabilitu obsahu fytoestrogenů v přípravcích. Zároveň není plně objasněna vstřebatelnost z trávicího traktu (3, 27–29). V současnosti tak nemají fytoestrogeny Evropskou komisí schválené ani vyvrácené žádné zdravotní tvrzení.

V některých studiích byl nalezen profit dlouhodobé konzumace většího množství fytoestrogenů (především sóji)

u asijských žen. Docházelo u nich k mírnějším projevům a opožděnému nástupu klimakterických symptomů v porovnání s evropskými a severoamerickými ženami. Tyto ženy měly údajně nižší výskyt nádorů prsu a dělohy (30). Přesto však nelze opomenout interakční potenciál fytoestrogenů, které mohou interferovat s léčbou estrogeny (zvýšení účinku nebo NÚ) nebo progestiny (snížení účinku). Sója může snížit absorpci nebo účinek některých léčiv. Pro minimalizaci těchto rizik by měla být užívána s odstupem min. dvě hod. od železa či levothyroxinu a neměla by být podávána současně s tamoxifenem nebo warfarinem (snížení účinku). Naopak jetel s podobným interakčním spektrem může dle dostupných zdrojů riziko krvácení zvyšovat (3, 7, 24, 27).

Dále mohou být využity rostlinné extrakty (např. šalvěj) ke zmírnění nadměrné perspirace (součást vazomotorických symptomů) (31). Součástí některých DS jsou také termogenní látky podporující metabolismus tuků, jako např. kofein či extrakt ze zeleného čaje (32). Kromě již zmíněných látek obsahují vybrané DS také antioxidanty (např. vitaminy E a C) nebo vitamin D a vápník.

V neposlední řadě jsou na trhu dostupné jednorázové domácí testy pro orientační diagnostiku menopauzy založené na stanovení koncentrace FSH v moči (např. KlimaSei, Laboquick, Mirates). Pro úlevu od obtíží souvisejících s urogenitální atrofií mohou být přínosné další zdravotnické prostředky a intimní kosmetika (lubrikační gely, hygienická mýdla, vaginální probiotika).

Role farmaceuta a farmaceutického asistenta

Při příchodu pacientky s klimakterickými symptomy do lékárny se je nutné rozhodnout, zda je samoléčba vhodná, případně doporučit návštěvu lékaře. Léčebnou strategii následně zvolit na základě popisovaných potíží, kontraindikací, lékových interakcí a spektra NÚ. Maximální délka samoléčby je obtížně definovatelná, zohlednit je třeba vedle aktuálního stavu i způsob řešení daných klimakterických symptomů. V případě, že se symptomy zhorší nebo nedojde k dostatečnému zlepšení, je nezbytné odeslat pacientku k lékaři.

Farmaceutická péče u žen užívajících HRT by měla směřovat zejména k vysvětlení správného dávkování, způsobu užití a aplikace. U tablet je důležité upozornit na dodržování stejného časového intervalu mezi dávkami a nepomenout rizika non-adherence. V případě topických a transdermálních forem upozornit na způsob aplikace a časový interval mezi aplikacemi.

K podpoře adherence k léčbě by měly zaznít přínosy léčby, jakým je zejména snížení projevů akutního klimakterického syndromu, dále prevence osteoporózy, zlepšení nálady, zlepšení vaginální atrofie atd. Zároveň by měly být pacientky poučeny o možných NÚ s empatickým přístupem, a to z důvodu častých obav spojených s léčbou HRT. Častým NÚ je například zvýšená citlivost prsou, která se vyskytuje zejména na začátku terapie s postupně snižující se intenzitou. HRT také obecně nezvyšuje krevní tlak ani tělesnou hmotnost (1).

Do strategie maximalizace účinku patří doporučení vhodných režimových opatření. Jedná se zejména o podporu zdravého životního stylu. Zvýšení pohybové aktivity představuje například jeden z nejúčinnějších alternativních postupů s účinností až 70 % (alespoň 3× týdně 30 minut). Důležitý je dostatečný pitný režim a vyvážená pestrá strava (1, 3).

Závěr

Akutní potíže v období klimakteria stále patří mezi jedny z hlavních důvodů návštěv ordinace lékaře nebo lékárny. V současné době je nejefektivnějším nástrojem v terapii klimakterických symptomů HRT v různých formách a léčebných režimech. Volba vhodného léčiva by měla být vždy směřována na ošetřujícího lékaře, který by měl před zahájením léčby zvážit všechna rizika a pro každou ženu nastavit individuální léčebný režim. U pacientek s mírnějšími symptomy může lékárník nebo farmaceutický asistent doporučit dostupné OTC.

Farmaceutická péče na této úrovni by měla směřovat především k poskytnutí dostatečných informací o léčbě, způsobu aplikace LP a ke komplexní podpoře adherence pacientek. Vhodným doplněním může být odborné poradenství v oblasti režimových opatření (např. aktivní životní styl, vyvážená strava a zanechání kouření).

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260417). Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-33463 A.

Literatura

- Fait T. Klimakterická medicína. 2. ed. Praha: Maxdorf; 2013. 1-189. ISBN: 9788073453428.
- Ortmann O, Latrich C. The treatment of climacteric symptoms. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(17): 316-323; quiz 24.
- Malý J, Doseděl M. Volně prodejné přípravky používané v peri- a postmenopauze. *Praktické lékařství.* 2012; 8(4): 181-186.
- Kubíková D. Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie. *Praktické lékařství.* 2014; 10(2): 68-73.
- Živný J, Fait T. Endokrinologie klimakteria a hormonální substituční terapie. *Psychiatrie pro praxi.* 2003; 3: 101-106.
- de Azevedo Guimaraes AC, Baptista F. Influence of habitual physical activity on the symptoms of climacterium/menopause and the quality of life of middle-aged women. *International journal of women's health.* 2011; 3: 319-328.
- Rešlová T. Menopauza - léčba potíží. *Medicína pro praxi.* 2012; 9(11): 445-450.
- Blažková Š, Vytřísalová M, Vlček J. Osteoporóza: léčebně-preventivní opatření. *Remedia.* 2006; 16: 354-361.
- Horák P, Skácelová M. Současné možnosti léčby postmenopauzální osteoporózy. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2014; 28(3): 99-104.
- Hanáček J. Klimakterium a hormonální terapie v gynekologické praxi. *Postgraduální medicína.* 2009.
- SÚKL. ATC, SPC 2018. Citováno 18. 10. 2018. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=H#H.
- Křepelka P. Menopauzální hormonální léčba - aktuální stav. *Remedia.* 2017; 5: 489-493.
- Bakour SH, Williamson J. Latest evidence on using hormone replacement therapy in the menopause. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2015; 17(1): 20-28.
- Bateson D, McNamee K. Perimenopausal contraception: A practice-based approach. *Australian family physician.* 2017; 46(6): 372-327.
- Koliba P. Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2015; 29(2): 80-83.
- Vlček J, Vytřísalová M. et al. *Klinická farmacie II.* Praha: Grada; 2014. ISBN: 9788024745329.
- Meeta, Digumarti L, Agarwal N, Vaze N, Shah R, Malik S. Clinical practice guidelines on menopause: An executive

summary and recommendations. *Journal of mid-life health.* 2013; 4(2): 77-106.

- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2015; 100(11): 3975-4011.
- Neves ECM, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas.* 2015; 81(1): 88-92.
- Živný J. Stárnutí ženy a hormonální substituční terapie. *Interní medicína pro praxi.* 2004; 8: 403-409.
- Kubíková D. Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie - Doporučený postup. *Česká lékárnická komora.* 2014: 1-8.
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016; 10: Cd008536.
- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, et al. Endometrial effects of tibolone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007; 92(3): 911-918.
- Micromedex. Drug Interactions 2018. Citováno 18. 10. 2018. Dostupné z: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/020F8A/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B6F7D3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true.
- AISLP. Mikro-verze AISLP - ČR. Verze 2018.3 pro MS Windows. 2018.
- Spilková J, Martin J, Siatka T et al. *Farmakognozie.* Praha: Karolinum; 2016. 348. ISBN: 9788024632643
- Kašparová M. *Fytoestrogeny z jetele lučního.* Praktické lékařství. 2013; 9(4-5): 201-203.
- Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas.* 2012; 72(2): 157-159.
- Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2014; 139 :294-301.
- Vrzáňová M, Heresová J. *Fytoestrogeny.* Interní medicína pro praktické lékaře. 2004; 1: 19-21.
- Togel B, Greve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *European journal of dermatology.* 2002; 12(3): 219-223.
- Mikušová K. Poradenství snižování nadváhy a léčba obezity - Doporučený postup. *Česká lékárnická komora.* 2010: 1-8.

Článek je převzatý z:
Prakt. lékař. 2018; 14(4): 162-169

Mgr. Jan Vosátka

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Zborovská 2089,
500 03 Hradec Králové
vosatkaj@faf.cuni.cz

