

Objawy naczynioruchowe w menopauzie – diagnostyka i leczenie

Vasomotor symptoms in menopause – diagnostic and treatment

Małgorzata Sobstyl¹, Wiesława Bednarek², Joanna Tkaczuk-Włach¹, Jacek Sobstyl³, Grzegorz Jakiel⁴

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

²Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

⁴Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2011; 3: 254–259

Streszczenie

Uderzenia gorąca i nocne poty są częstymi objawami pojawiającymi się w menopauzie. Wpływają one znacząco na jakość życia kobiet, często eliminując je z życia zawodowego czy rodzinnego. Etiopatogeneza objawów nie jest do końca wyjaśniona. Dużą rolę przypisuje się gwałtownemu zmniejszeniu stężenia estrogenów, zaburzeniom aktywności neurotransmiterów i neuromodulatorów, takich jak noradrenalina, dopamina, serotonina, oraz zaburzeniom termoregulacji. Najskuteczniejszym leczeniem, w świetle dotychczasowych doniesień, jest terapia estrogenowa (*estrogen therapy* – ET) lub estrogenowo-progestagenowa (*estrogen-progestogen therapy* – EPT). Jednak na coraz większą uwagę zasługują selektywne inhibitory serotoniny i noradrenaliny oraz gabapentyna.

Słowa kluczowe: uderzenia gorąca, nocne poty, terapia hormonalna, menopauza.

Summary

Hot flashes and night sweats are common menopausal symptoms, which influence greatly the quality of women's lives, often by eliminating them from professional or everyday lives. Etiopathogenesis of symptoms has not been fully explained. A great role is attributed to sudden decrease of estrogens, disorders of neurotransmitters and neuromodulators activity such as noradrenalin, dopamine, serotonin and thermoregulation disorders. Estrogen and estrogen-progestogen therapy is recommended as the most effective treatment for vasomotor symptoms. Yet, more and more consideration should be given to selective inhibitors of serotonin and noradrenalin, gabapentin.

Key words: hot flashes, night sweats, hormonal therapy, menopause.

Wstęp

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), menopauza to ostateczne zakończenie miesiączkowania w wyniku utraty aktywności hormonalnej jajników. Wygaśnięcie czynności rozrodczej i hormonalnej jajników jest postrzegane przez kobiety jako sygnał zbliżającej się starości i pojawienia się typowych objawów menopauzalnych. Ostatnie krwawienie miesięczne występuje średnio między 50. a 52. r.ż. W 2000 r. średnia długość życia kobiet wynosiła ok. 80 lat, a w 1900 r. – tylko 49 lat. W związku z wydłużaniem życia stajemy się społeczeństwem starzejącym się, a 1/3 życia współczesnych kobiet przypada na okres pomenopauzalny. W USA

w 2021 r. 5 mln kobiet osiągnie wiek menopauzalny. Około 80% kobiet w tym czasie skarży się na uderzenia gorąca czy nocne poty [1]. Objawy naczynioruchowe są jednymi z najczęstszych przyczyn zgłaszania się pacjentek w okresie około- i pomenopauzalnym do ginekologa. Silnie motywują kobiety do podjęcia działań zmierzających do poprawy zdrowia i – co się z tym wiąże – jakości życia. W badaniach Williamsa i wsp. 4402 Amerykanek między 40. a 65. r.ż. było badanych pod kątem częstości i intensywności występowania objawów naczynioruchowych [2]. Pacjentki podawały, że w ciągu jednego dnia pojawiało się średnio 4,1 bardzo silnych, 5,7 – silnych, 5 – umiarkowanych i 2,5 – łagodnych uderzeń gorąca. Wśród badanych kobiet 7–9% zgłaszało bardzo uciążliwe objawy naczynioruchowe

w postaci 7 i więcej silnych uderzeń gorąca w ciągu doby [2]. Zebrane przez Freemana i Sherif w 2007 r. dane z 66 prac dotyczących częstości uderzeń gorąca i potów nocnych u kobiet z całego świata potwierdziły, że na występowanie objawów naczynioruchowych mają wpływ: klimat, dieta, styl życia, funkcje, jakie pełnią kobiety, i ich nastawienie do procesu starzenia się [3]. Leczenie objawów naczynioruchowych wymaga indywidualizacji, a przede wszystkim akceptacji ze strony pacjentki i uwzględnienia jej potrzeb życiowych i kulturowych.

Charakterystyka objawów

Objawy wazomotoryczne są najczęstszymi dolegliwościami okresu menopauzalnego. Występują u ok. 10–25% kobiet przed menopauzą. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę, oprócz typowych uderzeń gorąca związanych z wczesnym okresem okołomenopauzalnym czy przedwczesnym wygasaniem czynności hormonalnej jajników, również choroby tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy, guz trzustki, rakowiaka czy zaburzenia natury emocjonalnej. Objawy naczynioruchowe utrzymują się u 60–80% pacjentek po menopauzie. Częściej pojawiają się u kobiet z zespołem napięcia przedmiesiączkowego [4]. U 60% kobiet utrzymują się krócej niż 7 lat, ale u 15% występują nawet ponad 10 lat. Najbardziej uciążliwe objawy to uderzenia gorąca i zlewne poty. Często tym dolegliwościom towarzyszą kołatania serca, trudności w zapamiętywaniu i koncentracji, bezsenność oraz stany obniżonego nastroju. Uderzenia gorąca występują jako nagłe uczucie gorąca na twarzy, szyi, klatce piersiowej, po którym pojawia się obfite pocenie się. Dolegliwości trwają od kilku sekund do kilkunastu minut, mogą nawracać. Uderzenia gorąca są częste w nocy (budzą ze snu) i nasilają się pod wpływem sytuacji stresowych, wysokiej temperatury czy gorących pokarmów. Obiektywizacja nasilenia objawów wypadkowych jest możliwa dzięki tzw. indeksom menopauzalnym, wśród których najbardziej znany to indeks Blatta-Kuppermana, oraz nowsza skala Greene'a. Pozwalają one na wstępną ocenę intensywności objawów oraz ocenę skuteczności leczenia hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Dokładne oszacowanie rozpowszechnienia objawów naczynioruchowych utrudniają jednak różnice metodologiczne, kulturowe i definicje objawów. W piśmiennictwie nie ma np. doniesień o uderzeniach gorąca u Japonek czy kobiet z plemienia Majów [5]. Trudno ocenić, czy wynika to z czynników biologicznych, czy kulturowych. Dolegliwości naczynioruchowe zaburzają dotychczasowy styl życia pacjentek menopauzalnych, prowadząc często do stanów depresyjnych, oraz pogarszają jakość życia. Właśnie te dolegliwości okresu klimakterium najczęściej skłaniają kobiety do szukania pomocy lekarskiej.

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza objawów naczynioruchowych nie jest do końca wyjaśniona. Występowanie uderzeń gorąca ma nierozzerwalny związek z podwzgórzem i przetrwałym zmniejszeniem stężenia estradiolu (E_2). Ponieważ zarówno dziewczynki przed dojrzewaniem, jak i kobiety z hipiestrogenizmem (dysgenezją gonad) nie wykazują podobnych objawów, a objawy naczynioruchowe pojawiają się dopiero po odstawieniu estrogenów egzogennych, przyjmuje się, że musi nastąpić nagły spadek działania hormonu. Konsekwencją niedoboru estrogenów jest zaburzenie regulacji neurotransmiterów i neuromodulatorów, takich jak: noradrenalina, dopamina, serotonina czy endorfina [6]. Zmniejszenie stężenia estrogenów powoduje spadek w tkance nerwowej konwersji tyrozyny do noradrenaliny i powstają jej nadmiar pobudza pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) przez podwzgórze i zwiększone stężenie hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone* – LH). Napad zbiega się z wyrzutem LH i jest poprzedzony subiektywnym odczuciem zapowiadającym uderzenie gorąca. Następnie pojawia się wzrost ciepłoty całego ciała, a towarzyszą mu zmiany przewodnictwa skóry. Proces ten rozpoczyna się od zaburzeń ośrodka termoregulacji, a w konsekwencji prowadzi do obniżenia progu potliwości lub wzrostu progu drżeń [7]. W dalszej kolejności podstawowa temperatura ciała obniża się. Uderzenie gorąca nie jest procesem eliminacji nagromadzonego ciepła, lecz nadmiernym pobudzeniem mechanizmów regulujących ciepłotę. Stres jest czynnikiem przyspieszającym wystąpienie objawów naczynioruchowych [8]. Przypuszcza się, że może być to wynikiem zwiększonego wydzielania substancji neuroendokrynych, które wpływają na procesy termoregulacji na poziomie podwzgórza. Zwiększenie stężenia noradrenaliny, które obserwuje się zarówno przed napadem, jak i w trakcie jego trwania, sugeruje, że uderzenia gorąca mogą pojawiać się w wyniku zaburzonej równowagi w autonomicznym układzie nerwowym. Układ przywspółczulny chroniący organizm przed stresem w tych warunkach może nie zrównoważyć zwiększonej aktywacji współczulnego układu nerwowego [9]. W niektórych badaniach podkreśla się również znaczenie zwiększonego stężenia kortyzolu w okresie pomenopauzalnym, który związany jest ze zwiększeniem stężenia adrenaliny i noradrenaliny oraz gwałtowniejszymi objawami naczynioruchowymi. Może więc wskazywać na zaburzenie równowagi autonomicznego układu nerwowego [10, 11]. Uderzeniom gorąca często towarzyszy przyspieszenie akcji serca, co wydaje się konsekwencją zwiększonego wyrzutu adrenaliny i noradrenaliny w czasie napadu. Po 30–60 s następuje nagłe ich zmniejszenie, co powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększenie przepływu

krwi. Badania na zwierzętach sugerują, że w patogenezie uderzeń gorąca mogą odgrywać rolę beta-endorfiny. Jednak podanie naloksonu (antagonisty opiatów) kobietom po menopauzie nie zawsze zmniejszało częstość uderzeń gorąca czy pulsów LH [12].

Leczenie

W badaniach przeprowadzonych w siedmiu krajach europejskich, na 4201 kobiet menopauzalnych aż 94% doświadcza objawów klimakterycznych, z czego połowie (47%) przeszkadzają one w codziennym życiu. Większość kobiet (84%) uważała, że objawy menopauzalne powinno się leczyć, z małymi różnicami pomiędzy grupami kobiet, które aktualnie (94%) bądź w przeszłości (86%) stosowały HTZ, oraz kobietami niestosującymi nigdy tej terapii (80%) [13]. Objawy zgłaszane przez kobiety w tym okresie niewątpliwie związane są z hipoestrogenizmem, ale również ze zmianami w ich życiu zawodowym i rodzinnym. Moment ten zbiega się z przetomowymi zmianami życia rodzinnego, zakończeniem pracy zawodowej, zmianą funkcji społecznych czy spadkiem aktywności fizycznej oraz syndromem pustego gniazda. To wpływa na obniżenie nastroju oraz poczucia mniejszej wartości i atrakcyjności dla swoich partnerów życiowych. Jakość życia pacjentek zdecydowanie się pogarsza.

Hormonalna terapia zastępcza

Jednym z głównych wskazań do rozpoczęcia systemowej terapii estrogenowej (*estrogen therapy* – ET) lub w połączeniu z progestagenem są umiarkowane lub ciężkie objawy naczynioruchowe [14]. W celu łagodzenia objawów wypadowych zaleca się równoległe zmianę trybu życia. Zachęca się pacjentki do regularnych ćwiczeń fizycznych, ograniczania używek (palenia papierosów, spożywania alkoholu), redukcji masy ciała i unikania sytuacji stresowych. Ogólnie przyjętymi przeciwwskazaniami do stosowania HTZ są:

- rak piersi rozpoznany aktualnie lub w przeszłości;
- rak endometrium;
- niezdiagnozowane krwawienia z narządu płciowego;
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa;
- niewydolność wątroby;
- porfiria.

W piśmiennictwie przedmiotu znajdują się dane, które wskazują, że stosunek korzyści do ryzyka HTZ zależy od wielu czynników: wieku metrykalnego pacjentki, rodzaju stosowanych estrogenów i progestagenów, drogi podawania, czasu trwania terapii, współistnienia chorób i statusu menopauzalnego.

Dostępne dane świadczą o tym, że HTZ należy rozpocząć w możliwie krótkim czasie od wystąpienia

pierwszych objawów menopauzalnych. Im później będzie wdrożona terapia hormonalna, tym ryzyko niekorzystnych skutków będzie większe od potencjalnych korzyści. Hormonalną terapię zastępczą lepiej akceptują młodsze pacjentki niż starsze.

W eliminacji objawów naczynioruchowych najsukteczniejsza jest terapia samymi estrogenami, ale u kobiet z zachowaną macicą konieczne jest podawanie progestagenów. Chroni to kobietę przed patologicznymi rozrostami endometrium, mogącymi skutkować wystąpieniem raka endometrium. Uzyskanie zadowalającej redukcji lub ustąpienia objawów naczynioruchowych nie wymaga w większości przypadków zastosowania dużych dawek estrogenów. Po 2 tygodniach podawania doustnego 1 mg E₂ uzyskano znamienne obniżenie wartości indeksu Kuppermana, którego wartość jest skorelowana z nasileniem objawów wypadowych [15]. W badaniach mikrodawk 17-β-estradiolu (14 μ/dobę) podawanego przezskórnie uzyskano znaczącą statystycznie redukcję uderzeń gorąca w porównaniu z placebo. W grupie pacjentek z mikrodawką E₂ 41% kobiet wykazywało redukcję objawów w 75% [16]. Przezskórna HTZ w porównaniu z doustną nie powoduje efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, wyraźnego prozakrzepowego wpływu na układ krzepnięcia. Stosowanie samych gestagenów w łagodzeniu objawów naczynioruchowych ma mniejsze znaczenie. Należy pamiętać o doniesieniach WHI (*Women's Health Initiative*), które rzuciły cień na bezpieczeństwo progestagenów ze względu na zwiększone ryzyko raka piersi w terapii estrogenowo-progestagenowej (*estrogen-progestogen therapy* – EPT) w porównaniu z samymi estrogenami [17]. Ponadto dawki gestagenów mogące dawać pozytywne efekty w redukcji uderzeń gorąca prowadzą do wzrostu ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Progestageny stosowane w złożonej EPT wywierają niekorzystny wpływ na układ krążenia kobiet przez zmniejszenie efektu naczyniorozkurczowego HTZ, osłabiają fibrynolizę czy zwiększają progresję zmian miażdżycowych [18].

U większości pacjentek w wieku menopauzalnym występują objawy kwalifikujące do zastosowania HTZ. Jednak obawy kobiet przed niekorzystnymi skutkami terapii (głównie przed nowotworami) są na tyle silne, że powodują niechęć do podjęcia działań terapeutycznych. Nie bez znaczenia było opublikowanie w 2002 r. zakrojonych na szeroką skalę badań (*Million Women Study* – MWS), które sugerowały występowanie groźnych dla życia powikłań towarzyszących stosowaniu HTZ [13, 17]. Miały one przeważać nad korzyściami systemowej terapii hormonalnej. Badania te budzą wiele zastrzeżeń metodologicznych, ponieważ koncentrowały się głównie na grupie kobiet starszych, powyżej 60. r.ż. i dotyczyły tylko pewnych typów HTZ. Wzbudziły jednak dużo wątpliwości wśród pacjentek i lekarzy co do bezpieczeństwa i celowości stosowania HTZ u kobiet po

menopauzie. Aktualnie głównymi wskazaniami do zastosowania terapeutycznego HTZ jest poprawa jakości życia pacjentek, łagodzenie lub eliminacja objawów naczynioruchowych oraz atrofia urogenitalna.

Tibolon

Alternatywą dla długoletniego stosowania EPT może być tibolon, z którego powstają w organizmie trzy metabolity wykazujące aktywność estrogenową, progestageną i androgeną [19]. Tibolon wykazuje porównywalną z EPT skuteczność w leczeniu zarówno uderzeń gorąca, nocnych potów, jak i zmian atroficznych pochwy. Dzięki działaniu androgenemu w połączeniu ze zmniejszeniem stężenia białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) powoduje zwiększenie stężenia testosteronu i w tym mechanizmie zwiększa libido u kobiet. W wieloośrodkowym badaniu TOTAL porównywano działanie tibolonu (2,5 mg/dobę) z niskodawkową HTZ (1 mg E₂ + 0,5 mg NETA/dobę) i stwierdzono, że oba typy leczenia w jednakowym stopniu redukują objawy wypadowe. Tibolon powodował mniejszą częstotliwość krwawień macicznych, co miało odbicie w większym odsetku kontynuacji terapii [20]. Mimo że MWS wykazało zwiększone ryzyko raka sutka (RR = 1,45), a badanie LIBERATE (*Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints*) przerwano na skutek zwiększonego odsetka nawrotów raka sutka w porównaniu z grupą niestosującą tibolonu, istnieją prace mówiące o mniejszym ryzyku tego nowotworu przy terapii tibolonem w porównaniu z EPT. Badania te wymagają dalszej weryfikacji.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

Dobłą opcją terapeutyczną dla pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania HTZ, mogą być selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) i noradrenaliny (*selective noradrenaline reuptake inhibitors* – SNRI) [21, 22]. Najbardziej znanymi przedstawicielami SSRI są: flousetyna (Prozak) i paroksetyna (Paxil). W badaniu paroksetyny u 61% kobiet po menopauzie (w tym 12, które chorowały na raka sutka) nastąpiła 50-procentowa redukcja częstości i nasilenia uderzeń gorąca [21]. Wenlafaksyna (SNRI) podawana w dawce 37,5 mg 2 razy na dobę również wykazywała znaczący spadek uderzeń gorąca [23]. Główną wadą tych leków, szczególnie SNRI, jest występowanie objawów ubocznych, takich jak nudności, co powoduje zaprzestanie stosowania.

Gabapentyna

Lek przeciwpadaczkowy gabapentyna wykazuje skuteczność w redukcji uderzeń gorąca. W pracy Guttuso i wsp. podawana w dawce 900 mg/dobę zmniejszała częstotliwość objawów o 45% [24]. Należy jednak przeprowadzić kolejne badania potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność preparatu.

Styl życia

Nie ma jednoznacznej opinii, czy ćwiczenia fizyczne korzystnie wpływają na objawy naczynioruchowe. W niektórych badaniach obserwacyjnych nie wykazano zależności między aktywnością fizyczną a zmniejszeniem uderzeń gorąca. W dwóch badaniach zaobserwowano zwiększenie ryzyka występowania uderzeń gorąca u kobiet aktywnych [25, 26]. Wielu lekarzy podkreśla jednak fakt, że redukcja masy ciała przez aktywność fizyczną może spowodować zmniejszenie nasilenia objawów wypadowych. Najlepszą formą aktywności jest aerobik, systematyczne ćwiczenia, takie jak pływanie lub bieganie [27]. Zdrowy styl życia, w tym unikanie spożywania alkoholu i kofeiny, może złagodzić uderzenia gorąca [28].

Fitoestrogeny

Śród fitoestrogenów najpopularniejsze są preparaty sojowe i preparaty zawierające czerwoną koniczynę. W 2005 r. opublikowano metaanalizę 178 badań, z których nie wyciągnięto jednoznacznych wniosków na temat skuteczności produktów sojowych [29]. W badaniu z randomizacją z użyciem izoflawonów soi stwierdzono jedynie, że ten rodzaj preparatu soi ma znaczenie w łagodzeniu objawów menopauzalnych [29]. Preparaty soi wydają się nie zwiększać gęstości mammograficznej piersi, długotrwale podawane mogą jednak zwiększać ryzyko hiperplazji endometrium [30, 31].

Zioła

Wiele kobiet stosuje preparaty ziołowe, mimo że w wielu przypadkach nie udowodniono ich skuteczności. Pacjentki są jednak przekonane, że „naturalne” leki są bezpieczniejsze, a przede wszystkim nie szkodzą. Wykazano w badaniach z placebo, że pluskwica groniasta ma korzystny wpływ na łagodzenie objawów naczynioruchowych [32]. Popularny olej z wiesiołka dwuletniego nie wykazuje takiego wpływu [33]. Mimo stosowania miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*) na szeroką skalę istnieje niewiele dowodów na jego skuteczność – może być polecany jedynie w łagodzeniu depresji czy niepokoju [34]. Żeń-szeń również nie wykazał skuteczności w łagodzeniu objawów menopauzalnych w porównaniu

z placebo [35]. Natomiast popularny dziurawiec był skuteczny w łagodnych i umiarkowanych objawach depresji, ale nie łagodził objawów naczynioruchowych.

Terapie uzupełniające

Pośród innych alternatywnych metod łagodzenia objawów naczynioruchowych zwraca uwagę akupunktura, metody relaksacyjne, joga. Istnieją prace potwierdzające skuteczność akupunktury [36]. Jednak musi być ona wykonywana przez wykwalifikowane osoby, gdyż akupunkturze przypisuje się wiele działań niepożądanych.

Podsumowanie

Działania zmierzające do zlikwidowania uciążliwych dla kobiet uderzeń gorąca i nocnych potów będą prowadziły do zmiany stylu życia i wykorzystania możliwości farmakologicznych, w tym także terapii hormonalnej. Po zastosowaniu ET czy EPT ulegają złagodzeniu lub całkowitej eliminacji objawy naczynioruchowe, atrofia pochwy i sromu, poprawia się jakość snu (łatwiejsze zasypianie i wydłużanie fazy REM), poprawia się również nastrój. Chociaż okres okołomenopauzalny nie jest przyczyną depresji klinicznej, jednak część pacjentek wymaga leczenia skojarzonego – przeciwdepresyjnego i HTZ. Zmiany te wpływają na poprawę jakości życia u kobiet po menopauzie.

Piśmiennictwo

- Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flashes. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1133-44.
- Williams RE, Kailani L, DiBenedetti DB, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric* 2008; 11: 32-43.
- Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007; 10: 197-214.
- Hahn PM, Wong J, Reid RL. Menopausal-like hot flashes reported in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1998; 70: 913-8.
- Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184-92.
- Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flashes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10: 247-57.
- Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 66-70.
- Thurston RC, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A. Emotional antecedents of hot flashes during daily life. *Psychosom Med* 2005; 67: 137-46.
- Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Sherwood A. Anxiety and vagal control of heart rate. *Psychosom Med* 1998; 60: 498-502.
- Woods NF, Carr MC, Tao EY, et al. Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause* 2006; 13: 212-21.
- Woods NF, Mitchell ES, Smith-Dijulio K. Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2009; 16: 708-18.
- DeFazio J, Verheugen C, Chetkowski R, et al. The effects of naloxone on hot flashes and gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 578-81.
- Genazzani AR, Schneider HPG, Nijland E. The European Menopause Survey 2005: What do women think right now about menopause and HRT? *Climacteric* 2005; 8 (Suppl. 2): 96.
- Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone therapy risks and benefits – The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 24-8.
- Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2002; 13: 241-8.
- Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 771-9.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; 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.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
- Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S30-40.
- Bhattacharya SM. Effects of tibolone on health-related quality of life in menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 43-5.
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-83.
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827-34.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.
- Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-45.
- Whitcomb BW, Whiteman MK, Langenberg P, et al. Physical activity and risk of hot flashes among women in midlife. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 124-33.
- Romani WA, Gallicchio L, Flaws JA. The association between physical activity and hot flash severity, frequency, and duration in mid-life women. *Am J Hum Biol* 2009; 21: 127-9.
- 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.
- 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 (Suppl 12B): 148-54.
- Balk E, Chung M, Chew P, et al. Effects of soy on health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 126: 1-8.
- Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms – a systematic review. *Maturitas* 2004; 47: 1-9.
- Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82: 145-8.
- Jeri AR. The use of an isoflavones supplement to relieve hot flashes. *The Female Patient* 2002; 27: 35-37.
- Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, et al. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994; 308: 501-3.
- Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage + 2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 173-81.
- 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.
- 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.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego
dotyczącego objawów naczynioruchowych w menopauzie, zamieszczonego
w numerze 2/2011 „Przeгляdu Menopauzalnego”:

1. C; 2. D; 3. D; 4. C; 5. D; 6. B; 7. D; 8. B; 9. C; 10. D; 11. D; 12. D; 13. B; 14. B; 15. D.