Czy istnieje skuteczna alternatywa dla terapii hormonalnej w leczeniu objawów menopauzalnych?

Can non-hormonal therapy be effective in management of menopause symptoms?

Małgorzata Sobstyl¹, Joanna Tkaczuk-Włach¹, Jacek Sobstyl², Grzegorz Jakiel³

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

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

³Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przegląd Menopauzalny 2013; 1: 92–96

Streszczenie

Kobiety chętnie sięgają po alternatywne terapie w łagodzeniu objawów menopauzalnych. Wynika to często z obawy o skutki uboczne terapii hormonalnej lub z przeciwwskazań do jej stosowania. Lekami o udowodnionej skuteczności są preparaty z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) i noradrenaliny oraz gabapentyna. Zmiana stylu życia i wysiłek fizyczny wspomagają leczenie farmakologiczne. Metody niekonwencjonalne, tj. joga, relaksacja, akupunktura, wymagają dużych badań z randomizacją w celu oceny ich wpływu na objawy menopauzalne.

Słowa kluczowe: menopauza, gabapentyna, fitoestrogeny, soja, preparaty ziołowe, aktywność fizyczna.

Summary

Women often use non-hormonal therapy in management of menopause symptoms because safety of hormonal therapies is controversial. Antidepressant agents such as venlafaxine reduce hot flashes. Also gabapentin is effective in reducing hot flashes. Lifestyle changes and exercise can be useful as auxiliary management of vasomotor symptoms. Non-pharmacological therapy such as yoga, relaxation, acupuncture need to be evaluated in large randomized placebo-controlled trials.

Key words: menopause, gabapentin, phytoestrogens, soy, herbal remedies, exercise.

Wstęp

Objawy menopauzalne i związane z nimi pogorszenie jakości życia są jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się pacjentek do lekarza. Szacuje się, że w okresie okołomenopauzalnym u 80% kobiet występują uderzenia gorąca i poty nocne [1]. Wśród badanych kobiet 7–9% podaje obecność bardzo uciążliwych objawów wazomotorycznych w postaci silnych uderzeń gorąca (7 i więcej epizodów w ciągu doby) [2]. Najskuteczniejszą formą leczenia objawów menopauzalnych jest niewątpliwie terapia hormonalna (*hormonal therapy* – HT) [3–5]. W świetle obecnej wiedzy głównymi wskazaniami do jej zastosowania są umiarkowane i silne objawy naczynioruchowe, atrofia urogenitalna, pogorszenie jakości życia oraz profilaktyka osteoporozy u pacjentek z przedwczesną menopauzą. Znajomość aktualnych wskazań i zagrożeń, jakie niesie ze sobą HT, jest nie-

zbędne do bezpiecznego stosowania terapii w codziennej praktyce lekarskiej. Przed jej rozpoczęciem należy poinformować pacjentkę o korzyściach i ryzyku zastosowania leczenia hormonalnego i przedstawić alternatywne możliwości terapeutyczne. Kobiety cenią sobie możliwość wyboru między HT a niekonwencjonalnymi metodami terapii. Wyniki badań *Women's Health Initiative* (WHI) opublikowane w 2002 i 2004 r. oraz badania *Milion Women Study* (MWS) donosiły o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych takich jak choroba niedokrwienna serca, udary mózgu, powikłania zakrzepowo-zatorowe, rak sutka [6–8]. Pomimo szerokiej krytyki dotyczącej sposobu przeprowadzonych badań, dawek, wieku i statusu menopauzalnego kobiet rozpoczynających HT, szum medialny częściowo zniechęcił pacjentki do tej formy leczenia. Wiele kobiet sięga po niekonwencjonalne metody, w tym terapie ziołowe, w przekonaniu, że są bezpieczniejsze i bardziej naturalne. Altern-

tywne preparaty farmakologiczne i zmiana stylu życia mogą być dobrą opcją dla pacjentek, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowania HT. Jednak w piśmiennictwie przedmiot jest niewiele dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii alternatywnych w łagodzeniu bądź eliminacji dolegliwości okresu menopauzalnego.

Klonidyna

Klonidyna jest centralnie działającym agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych. Po raz pierwszy zaproponowano jej stosowanie w leczeniu uderzeń gorąca w latach 70. ubiegłego wieku. Uważa się, że jednym z mechanizmów działania jest redukcja uwalniania norepinefryny [9]. Badanie z randomizacją oceniające skuteczność doustnie przyjmowanej klonidyny u 1409 kobiet po menopauzie chorych na raka piersi stosujących terapię tamoksyfenem wykazało po 8 tygodniach leczenia spadek częstości uderzeń gorąca o 38% w grupie stosującej lek w porównaniu z 24% w grupie placebo [10]. Pacjentki zgłaszały znaczące objawy uboczne, włączając w to trudności w zasypianiu, zaparcia, uczucie suchości w jamie ustnej. Ostatnia metaanaliza oceniająca 10 badań zastosowania klonidyny w leczeniu uderzeń gorąca nie była jednoznaczna – tylko połowa badań wykazywała, że lek jest skuteczny w zwalczaniu tego objawu [11]. Pomimo części pozytywnych doniesień stosowanie klonidyny w celu leczenia uderzeń gorąca nie jest zalecane z powodu znaczących działań ubocznych.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

W latach 90. XX w. zauważono, że u kobiet przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) rzadziej dochodzi do uderzeń gorąca. Dodatkowymi korzyściami wynikającymi ze stosowania SSRI było zmniejszenie depresji, niepokoju i poprawa snu.

Wenlafaksyna. To selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny, norepinefryny i dopaminy. Badanie opublikowane w 2005 r. zostało przeprowadzone u 80 kobiet po menopauzie, którym podawano wenlafaksynę w dawce 37,5 mg raz dziennie przez tydzień, następnie 75 mg raz dziennie przez 11 tygodni lub placebo. W badaniu subiektywna ocena uderzeń gorąca znacząco spadła w grupie badanej, jakkolwiek badania nie poprzedzało zebranie wyjściowych danych na temat odczuwanych objawów i jest trudne do interpretacji [12]. Opublikowane w 2006 r. kolejne doniesienie porównuje wenlafaksynę z octanem medroksyprogesteronu Depot (DMPA) w leczeniu uderzeń gorąca. W badaniu brało udział 109 kobiet, które otrzymywały 400 mg DMPA domięśniowo w pojedynczej dawce lub wenlafaksynę

w dawce 37,5 mg dziennie przez tydzień i następnie 75 mg dziennie. Po 6 tygodniach leczenia wystąpiła 50-procentowa redukcja uderzeń gorąca w grupie stosującej wenlafaksynę w porównaniu z 79% w grupie przyjmującej DMPA. Dodatkowo opisywano mniej krótkotrwałych działań ubocznych w grupie DMPA. Wenlafaksyna powodowała objawy uboczne takie jak: brak łaknienia, suchość jamy ustnej, nudności, zaparcia [13]. Mimo większej skuteczności DMPA w łagodzeniu objawów naczynioruchowych bezpieczeństwo stosowania progestagenu, szczególnie u pacjentek chorych na raka sutka, pozostaje kontrowersyjne.

Deswenlafaksyna. Jest syntetyczną formą aktywnego metabolitu z wenlafaksyny, należącym do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (*selective norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI) [14]. W badaniu z randomizacją z podwójnie ślepą próbą 707 zdrowych kobiet w wieku pomenopauzalnym otrzymywało deswenlafaksynę w dawce 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg lub placebo. Nie wykazano różnicy w redukcji uderzeń gorąca w grupie stosującej 50 mg leku (55%) i placebo (51%). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej 100 mg, 150 mg i 200 mg leku (odpowiednio: 64%, 60%, 60%) w porównaniu z placebo [15]. Wspólnym działaniem ubocznym były nudności pojawiające się niezależnie od dawki leku. W innym badaniu, w którym brało udział 567 kobiet, wyróżniono grupy przyjmujące 100 mg, 150 mg deswenlafaksyny lub placebo. Po 12 tygodniach stosowania leku redukcja liczby uderzeń gorąca wyniosła odpowiednio 60%, 66% i 47% [16].

Paroksetyna. Należy do grupy SSRI. Była pierwszym lekiem badanym w terapii objawów naczynioruchowych. W badaniu z 2003 r. brało udział 156 kobiet w wieku menopauzalnym. Pacjentki przyjmowały 12,5 mg, 25 mg dziennie leku lub placebo. Po 6 tygodniach leczenia zaobserwowano 62-procentowy spadek częstości uderzeń gorąca w grupie stosującej 12,5 mg leku i 65% w grupie 25 mg, a 38% w grupie placebo. Najczęstszymi objawami ubocznymi podczas stosowania paroksetyny były ból głowy, nudności i bezsenność [17]. W badaniu Stearnsa i wsp. 150 kobiet otrzymywało przez 4 tygodnie 10 mg lub 20 mg leku, a następnie placebo. Przy dawce 10 mg stwierdzono redukcję uderzeń gorąca o 40,6% w porównaniu z 13,7% w przypadku placebo. Przy dawce 20 mg spadek wynosił 51,7% w porównaniu z 26,6% w grupie placebo. Obie dawki leku miały podobne efekty uboczne, ale 10 mg paroksetyny było lepiej tolerowane przez kobiety [18].

Fluoksetyna. Jest antydepresantem należącym do grupy SSRI. W badaniu Loprinzia 81 kobiet podzielono na dwie grupy. Pierwsza przyjmowała 20 mg fluoksetyny dziennie, druga – placebo. Po 4 tygodniach terapii wykazano 50-procentowy spadek objawów w grupie stosującej lek w porównaniu z 36% w placebo. Nie obserwowano istotnych statystycznie działań ubocznych

[19]. W badaniu porównującym skuteczność cytalopramu i fluoksetyny brało udział 150 kobiet (utworzono grupy przyjmujące: fluoksetynę, cytalopram lub placebo). Fluoksetynę i cytalopram przyjmowano w dawkach wzrastających 10–30 mg na dobę. Autorzy nie wykazali istotnych różnic w spadku ilości uderzeń gorąca [20]. Wyniki można wytłumaczyć brakiem danych o ilości uderzeń gorąca przed przystąpieniem do badania.

Cytalopram. Należy do grupy SSRI. W badaniu opublikowanym w 2007 r. brało udział 100 kobiet po menopauzie, które zakwalifikowano do 4 grup, stosujących: cytalopram, placebo, cytalopram i HT lub placebo i HT. Obserwowano redukcję uderzeń gorąca odpowiednio o: 37%, 13%, 50%, 14%. Badania potwierdzają, że stosowanie cytalopramu przynosi poprawę u pacjentek z uderzeniami gorąca, a skuteczność działania wzrasta, kiedy jest stosowany razem z HT. Kobiety z rakiem piersi, zakrzepicą i które nie chciały przyjmować HT, zostały wykluczone z grupy przyjmującej HT [21]. W innym badaniu 254 kobiety podzielono na grupy przyjmujące placebo i cytalopram w dawce 10 mg, 20 mg i 30 mg dziennie. Obserwowano spadek uderzeń gorąca odpowiednio o 20%, 46%, 43% i 50% [22].

CYP2D6. Tamoksyfen jest metabolizowany do aktywnego metabolitu endoksyfenu przy udziale CYP2D6 – systemu enzymatycznego wątroby włączonego w metabolizm tamoksyfenu [23]. Nowe antydepresanty, szczególnie paroksetyna i fluoksetyna, mogą hamować działanie enzymów CYP2D6, zmniejszając stężenie endoksyfenu. Wenlafaksyna ma słabszy wpływ hamujący na stężenie endoksyfenu w surowicy poprzez słabsze hamowanie enzymu. Natomiast działanie cytalopramu nie jest jasne [24]. Dlatego też wenlafaksyna powinna być preferowana u kobiet leczonych tamoksyfenem w raku piersi.

Gabapentyna

Ma budowę zbliżoną do neurotransmitera – kwasu γ -aminomastowego. Jest obecnie używana jako lek przeciwpadaczkowy oraz stosowana w bólach neuropatycznych. W badaniu opublikowanym w 2005 r. brało udział 420 kobiet chorych na raka piersi. Pacjentki otrzymywały placebo, gabapentynę w dawce 300 mg lub 900 mg. Po 4 tygodniach leczenia wykazano redukcję uderzeń gorąca odpowiednio o: 21% w grupie placebo, 33% w grupie przyjmującej 300 mg gabapentyny, 49% w grupie przyjmującej 900 mg leku, tak więc gabapentyna w dawce 900 mg była skuteczniejsza w porównaniu z dawką 300 mg [25]. W innym badaniu porównywano skuteczność gabapentyny z estrogenami i placebo. Brało w nim udział 60 kobiet w wieku pomenopauzalnym, które otrzymywały 625 μ g skoniugowanych estrogenów (*conjugated estrogens* – CE), placebo lub gabapentynę do dawki 2400 mg/dobę. Po 12 tygodniach indeks uderzeń gorąca został zredukowany

o 72% w grupie z estrogenami, o 71% w grupie z gabapentyną i o 54% w grupie placebo [26]. Ponieważ w grupie z wysoką dawką gabapentyny zaobserwowano tylko 20-procentowe zmniejszenie objawów w porównaniu z grupą placebo, w celu redukcji uderzeń gorąca wydaje się zasadne stosowanie dawki 900 mg gabapentyny.

Fitoestrogeny

Ocenia się, że tylko 10–20% kobiet w Azji cierpi na uderzenia gorąca. Jest to istotnie mniej w porównaniu z populacją amerykańską czy europejską, w których problem dotyczy 80–90% kobiet w okresie menopauzalnym. Jedna z teorii wyjaśniająca różnicę sugeruje rolę potraw na bazie soi będących podstawą diety azjatyckiej. Fitoestrogeny dzielą się na trzy grupy:

- izoflawony (ganseina, daidzeina, glicyna),
- lignany (siemię lniane, płatki zbożowe, warzywa, owoce),
- kumensanty (pestki słonecznika, kietki fasoli).

Dostępność biologiczna izoflawonów jest zmienna osobniczo. Zależy od mikroflory przewodu pokarmowego i zdolności absorpcji. Różnice działania fitoestrogenów zależą również od rodzaju tkanki docelowej i ilości receptorów estrogenowych. Fitoestrogeny soi mają większe powinowactwo do receptora estrogenowego β niż α . Porównując siłę wiązania fitoestrogenów i estrogenów z receptorami, wykazano, że fitoestrogeny wykazują 35% powinowactwa do estrogenów. Soja jest potencjalnym źródłem fitoestrogenów, głównie izoflawonów. Białko soi zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL), nie wpływa na trójglicerydy. Jednak metaanaliza z 2006 r. 11 badań ekstraktów izoflawonów z soi w leczeniu uderzeń gorąca sugeruje, że fitoestrogeny nie mają pozytywnego działania [11]. Izoflawony otrzymane z soi i czerwonej koniczyny u kobiet w okresie menopauzy i u kobiet chorych na raka piersi nie wykazały zmniejszenia ilości uderzeń gorąca w porównaniu z placebo [27, 28]. Preparaty soi nie wydają się wpływać na gęstość mammograficzną piersi, ale długotrwała terapia zwiększa ryzyko hiperplazji endometrium [29, 30].

Dehydroepiandrosteron

Sugeruje się, że stężenie dehydroepiandrosteronu (DHEA) zmniejsza się wraz z wiekiem. Suplementacja DHEA mogłaby więc mieć wpływ na łagodzenie objawów menopauzy. Pilotażowe badanie u 22 kobiet wykazało spadek uderzeń gorąca o 50% i poprawę jakości życia po 4 tygodniach leczenia [31]. Te wyniki powinny być jednak potwierdzone w dużych badaniach z randomizacją. Suplementacja DHEA nie poprawia nastroju, libido, pamięci, zwiększa jedynie stężenie testostero-

nu i zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL).

Zioła

Pluskwica groniasta (*black cohosh*). Metaanaliza 4 badań sugeruje w 3 z nich, że pluskwica groniasta ma pozytywny wpływ na uderzenia gorąca. Jakkolwiek większość z tych badań było przeprowadzanych w latach 80. ubiegłego stulecia. W 2006 r. przeprowadzono badanie w 2 grupach kobiet. Jedna stosowała pluskwicę przez 4 tygodnie, druga – placebo. Wynik badania nie wykazał pozytywnego wpływu na zmniejszenie uderzeń gorąca w porównaniu z placebo [32].

Dzięgiel chiński. Chińskie zioło używane tradycyjnie w leczeniu objawów menopauzy. Badanie z randomizacją u 71 kobiet nie wykazało różnicy między grupą leczoną dzięgielem chińskim a placebo [33].

Żeń-szeń. Roślina pochodząca z Chin i Korei. Badania nie potwierdziły skuteczności zioła w łagodzeniu objawów wazomotorycznych. Wpływa jedynie na poprawę samopoczucia i łagodną depresję [34].

Wiesiołek dwuletni. Olej z wiesiołka dwuletniego zawiera kwas linolenowy. W badaniach nie wykazano skuteczności w leczeniu objawów menopauzalnych [35].

Dziurawiec. Wykazuje działanie podobne do SSRI. Łagodzi objawy łagodnej i umiarkowanej depresji, nie wykazuje udowodnionej skuteczności w leczeniu objawów menopauzalnych.

Zmiana stylu życia i wysiłek fizyczny

Zmiana stylu życia powinna dotyczyć nawyków życia codziennego. Należy unikać ostrych przypraw, utrzymywać niższą temperaturę w pomieszczeniach, ubierać się adekwatnie do temperatury otoczenia, bez przegrzewania organizmu, pić chłodne napoje, ograniczać spożywanie alkoholu i kofeiny [36]. Nie ma jednoznacznej opinii, czy ćwiczenia fizyczne korzystnie wpływają na objawy naczynioruchowe. Wielu badaczy podkreśla jednak, że redukcja masy ciała będąca efektem aktywności fizycznej może spowodować zmniejszenie nasilenia objawów wypadowych. Najlepszą formą aktywności jest aerobik, systematyczne ćwiczenia takie jak pływanie lub bieganie [37].

Joga

Joga jako kombinacja ćwiczeń i medytacji jest badana pod kątem przydatności w leczeniu objawów menopauzy. W jednym z badań z 2008 r. wykazano, że po 8 tygodniach jogi obserwowano redukcję objawów wazomotorycznych u kobiet w okresie menopauzy [38]. W badaniu z randomizacją z 2009 r., w którym brały udział kobiety chore na raka piersi, po 8 tygodniach leczenia obserwowano zmniejszenie ilości uderzeń gorąca [39].

Relaksacja

Ostatnie badania wykazują pozytywny wpływ relaksacji w leczeniu objawów naczynioruchowych. Ponieważ jednak badania były przeprowadzane na małych grupach pacjentek i mierzone w różnych skalach, wymagane jest przeprowadzenie dużego, dobrze zaprojektowanego badania z randomizacją w celu oceny wpływu różnych form relaksacji na skuteczność leczenia objawów menopauzy.

Akupunktura

Dostępne są prace potwierdzające skuteczność akupunktury [40]. Jednak musi być ona wykonywana przez wykwalifikowane osoby, gdyż przypisuje się jej wiele działań niepożądanych.

Podsumowanie

Alternatywne metody leczenia objawów menopauzy są przeznaczone dla pacjentek, u których stwierdza się przeciwwskazania do HT lub obawiających się działań ubocznych leczenia hormonalnego. W szczególności dotyczy to kobiet chorych na raka sutka leczonych tamoksyfenem, które mają objawy wypadowe. Wydaje się, że najskuteczniejsze w łagodzeniu objawów naczynioruchowych są leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Badania nad fitoestrogenami i lekami ziołowymi nie potwierdziły ich skuteczności. Zmiana stylu życia i ćwiczenia fizyczne są metodami wspomagającymi zarówno HT, jak i terapię alternatywną. Pozostałe niekonwencjonalne metody leczenia wymagają dalszych badań z randomizacją.

Piśmiennictwo

1. Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flashes. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1133-44.
2. Williams RE, Kalilani 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.
3. Banks E, Canfield K. Invited Commentary: Hormone therapy risk and benefits – The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 24-8.
4. 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. *Osteoporosis Int* 2002; 12: 241-8.
5. Bachmann GA, Schaeffers 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.
6. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.

9. Freedman RR, Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000; 74: 20-3.
10. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 788-93.
11. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.
12. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 161-6.
13. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1409-14.
14. Deecher DC, Alfinito PD, Leventhal L, et al. Alleviation of thermoregulatory dysfunction with the new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized rodent models. *Endocrinology* 2007; 148: 1376-83.
15. Speroff L, Gass M, Constantine G, et al. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 77-87.
16. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, et al. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 238.e1-10.
17. 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.
18. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6919-30.
19. 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.
20. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, 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.
21. Kalay AE, Demir B, Haberal A, et al. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007; 14: 223-9.
22. Barton DL, La Vasseur B, Sloan JA, et al. A phase III trial evaluating three doses of citalopram for hot flashes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 30-9.
23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 30-9.
24. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med* 2005; 8: 924-30.
25. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 818-24.
26. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41-8.
27. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-74.
28. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, et al. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 207-14.
29. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms – a systematic review. *Maturitas* 2004; 47: 1-9.
30. 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.
31. Barton DL, Loprinzi C, Atherton PJ, et al. Dehydroepiandrosterone for the treatment of hot flashes: a pilot study. *Support Cancer Ther* 2006; 3: 91-7.
32. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2836-41.
33. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997; 68: 981-6.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Chattha R, Raghuram N, Venkatram P, Hongasandra NR. Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy: a randomized control study. *Menopause* 2008; 15: 862-70.
39. Carson JW, Carson KM, Porter LS, et al. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1301-9.
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.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego skutecznej alternatywy dla terapii hormonalnej w leczeniu objawów menopauzalnych, zamieszczonego w numerze 6/2012 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. a; 2. d; 3. a; 4. d; 5. b; 6. d; 7. d; 8. d; 9. b; 10. c; 11. d; 12. a; 13. d; 14. c; 15. b.