

pocení (1). Tyto projevy se objevují až u 80 % žen během perimenopauzy a menopauzy, přičemž u 11–46 % žen dosahují střední až silné intenzity (2).

Význam VMS není pouze v jejich četnosti, ale také v délce trvání a závažnosti. Epidemiologické studie ukazují, že příznaky mohou odeznít během několika let, nicméně některá data ukazují, že symptomy trvají daleko déle (3–6). V *Penn Ovarian Aging Study* byla průměrná délka středně těžkých / těžkých návalů horka 4,9 let, nicméně jedna třetina žen hlásila VMS 10 let po poslední menstruaci (5). Další studie popsaly symptomy VMS u 9 % žen ve věku 72 let (3) a 8 % žen v pozdním menopauzálním věku (≥ 20 let po menopauze) (6). Zřejmě nejlepší odhad celkové délky VMS pochází ze *Study of Women across the Nation* (SWAN), kde u 1 449 žen byla střední celková doba trvání VMS 7,4 roku, přičemž příznaky přetrvávaly v průměru 4,5 let po poslední menstruaci (4).

Hormonální substituční terapie (z anglického *hormonal replacement therapy*, HRT) je považována za zlatý standard léčby VMS, neboť dokáže rychle a účinně zmírnit jejich frekvenci i závažnost. Využití HRT je však limitováno její bezpečností. U žen s anamnézou karcinomu prsu nebo endometria, s aktivním onemocněním jater, tromboembolickou nemocí či zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je HRT kontraindikována. Kromě těchto jasných kontraindikací existují i skupiny žen, u nichž je doporučována zvýšená opatrnost (např. diabetičky, pacientky s dyslipidemií nebo hypertenzí). Navíc část žen HRT dobrovolně odmítá z obav před nežádoucími účinky (NÚ), případně ji ukončí pro špatnou toleranci (7).

Možnosti nehormonální léčby jsou relativně omezené, a to primárně s ohledem na jejich účinnost (8, 9). Antidepresiva zmírňují příznaky klimakterického syndromu u žen a jsou vhodné nejenom při kontraindikaci hormonální léčby. Na druhou stranu mohou být spojeny s NÚ jako gastrointestinální potíže, sexuální dysfunkce či nespavost (10, 11). Mezi další možnosti patří přípravky klonidin (11), gabapentin (12) a pregabalin (13), nicméně jejich efektivita je variabilní a bezpečnostní profil ne zcela uspokojivý. Využívány jsou také doplňky stravy a bylinné přípravky (fytoestrogeny, extrakty z červeného jetele, sóji aj.), jejichž účinnost však nebyla spolehlivě prokázána

a v žádných mezinárodních doporučeních nejsou uvedeny jako standardní léčba (8).

Vzhledem k nenaplněné terapeutické potřebě představují antagonisté neurokininového receptoru 3 (NK3R) novou léčebnou možností léčby VMS. Fezolinetant, selektivní, perorální antagonist NK3R působí cíleně na centrální regulaci tělesné teploty (14). Termoregulační centrum v hypotalamu je inervováno kisspeptinovými/neurokininovými B/dynorfinovými (KNDy) neurony, které jsou stimulovány neurokininem B (NKB) a inhibovány estrogenem. Po menopauze hladina estrogenu klesá a signalizace NKB se zvyšuje, což vede k neregulované aktivaci neuronů KNDy a VMS. Fezolinetant selektivní vazbou na NK3R blokuje signalizaci NKB, a tak umožňuje ovlivnit příčinu vzniku VMS, nikoliv pouze jejich důsledek (15–17).

Registrační klinické studie fáze 3, SKYLIGHT 1 (18) a 2 (14), ukázaly, že fezolinetant účinně redukuje frekvenci i závažnost středně silných až silných VMS a je dobře tolerován i při dlouhodobém podávání. Tyto studie se však zaměřily na populaci žen bez ohledu na vhodnost k HRT a aktivní léčba byla po 12týdenním placebem kontrolovaném období prodloužena na 52 týdnů. Z těchto důvodů byla navržena studie DAYLIGHT (fáze 3b), která měla za cíl zhodnotit účinnost a bezpečnost fezolinetantu u žen nevhodných pro HRT po 24 týdnech léčby. Tento článek shrnuje základní informace o účinnosti a bezpečnosti fezolinetantu ze studie DAYLIGHT (19). Navazující práce vycházející ze stejné studie popsala zlepšení kvality života během léčby (20), jejíž části zde budou také prezentovány.

Metodika

Cílem studie DAYLIGHT (fáze 3b, randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná) bylo vyhodnotit účinnost a bezpečnost fezolinetantu 45 mg denně v léčbě středně těžkých až těžkých VMS u postmenopauzálních nebo perimenopauzálních žen ve věku 40–65 let, které nemohly nebo nechtěly užívat HRT. Pacientky byly randomizovány v poměru 1 : 1 k podávání fezolinetantu 45 mg nebo placeba po dobu 24 týdnů.

Primárním endpointem byla změna průměrné denní frekvence VMS ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě. Klíčovým sekun-

dárním endpointem byla změna průměrné závažnosti VMS oproti výchozí hodnotě. Dalšími sekundárními endpointy byly změna závažnosti symptomů a kvality spánku (dotazník *PROMIS Sleep Disturbance Short Form 8b* (PROMIS SD-SF)), stejně jako subjektivní hodnocení léčby pomocí *Patient Global Impression of Change* (PGI-C) a změnu kvality života měřenou pomocí *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire* (MENQOL). Bezpečnost byla hodnocena dle incidence NÚ souvisejících s léčbou, včetně posouzení funkce jater, stavu endometria a dalších gynekologických příhod.

Výsledky

Do studie DAYLIGHT bylo celkem zařazeno 453 žen ve věku 40–65 let, které trpěly středně těžkými až těžkými vazomotorickými symptomy. 452 žen bylo rovnoměrně randomizováno k léčbě fezolinetantem v dávce 45 mg jednou denně nebo k podávání placeba. Celkem 370 žen, tedy 81,7 % původního souboru, dokončilo celých 24 týdnů sledování. Průměrný věk účastnic byl 54,5 roku a naproti většina (96,7 %) byla bělošského původu. Důvody nevhodnosti k HRT byly následující:

- vlastní přesvědčení (37,2 %),
- zdravotní rizika, při nichž je nutná zvýšená obezřetnost (36,5 %),
- jasné kontraindikace k HRT (11,1 %),
- pacientky, které HRT dříve ukončily pro NÚ či neúčinnost (15,3 %).

Na začátku studie se u obou skupin objevovalo v průměru přibližně 10 epizod návalů horka denně. Po 24 týdnech došlo u pacientek léčených fezolinetantem k výraznému poklesu na 2,6 epizod denně, zatímco ve skupině s placebem poklesl počet epizod na 4,7 denně. Statistické vyhodnocení prokázalo významný rozdíl mezi skupinami; léčba fezolinetantem vedla k redukcí počtu VMS přibližně o 2 epizody více za den než placebo (-1,93; 95% CI -2,64 až -1,22; $p < 0,001$).

Zajímavým zjištěním bylo, že rozdíl mezi rameny se projevil již během prvního týdne terapie a přetrvával po celé sledované období. Relativní snížení frekvence VMS ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě činilo -75,7 % v aktivní skupině, zatímco u placeba dosáhlo -59,1 %. Změny v průběhu studie jsou prezentovány v grafu 1.