

Klinikinės rekomendacijos

Menopauzė. Menopauzinė hormonų terapija (MHT)

PROF. ŽANA BUMBULIENĖ^{1,2}, IEVA BRIMIENĖ², DR. VYTAUTAS KLIMAS²,
HERALDAS STANKEVIČIUS^{3,4}, ROLANDAS ŽIOBAKAS⁵

¹VU MF Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika,

²VUL Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centras, ³LSMU MA Akušerijos ginekologijos klinika,

⁴Kauno klinikų Akušerijos ginekologijos klinika, ⁵Northway medicinos centras

Menopauzė – tai natūralus reiškinys brandžios moters gyvenime, kai pasibaigia mėnesinių ciklai. Paprastai ji nustatoma 45–55 metų moterims, vidutiniškai – 51,4 metų [1].

Menopauzinė pereinama – tai moters gyvenimo laikotarpis, kai, silpstant kiaušidžių folikulinei funkcijai, pasibaigia mėnesinės. Tai perėjimas nuo moters reprodukcinės funkcijos susilpnėjimo iki visiško nevaisingumo dėl laipsniško kiaušidžių folikulinio aparato išsekimo. Dėl to atsiranda estrogenų stygiaus sukelti klinikiniai simptomai.

SANTRUMPOS

AMH – antimiulerinis hormonas

DOP – Danijos osteoporozės prevencijos tyrimas

E₂ – estradiolis

ET – estrogenų terapija

EPT – estrogenų-progestogenų terapija

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas

GnRH – gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas

KE – konjuguoti estrogenai

LH – liuteinizuojantis hormonas

LHSG – lytinius hormonus sujungiantis globulinas

MPA – medroksiprogesterono acetatas

MSI – Moterų sveikatos iniciatyvos tyrimas (angl. *Women's Health Initiative study (WHIs)*)

NETA – noretisterono acetatas

SAVEC (angl. TSEC) – selektyviai audinius veikiantis estrogenų kompleksas

SERM – selektyvus estrogenų receptorių modulatorius

TSG – tiroksiną sujungiantis globulinas

TTH – tiotropinis hormonas

VMS – vazomotoriniai simptomai

TERMINAI

Menopauzė – tai po 12 mėn. retrospektyviai nustatyta paskutinių mėnesinių data, kai nėra kitų pataloginių arba fiziologinių amenorėjos priežasčių.

Priešlaikinis kiaušidžių nepakankamu-

mas – tai priešlaikinis kiaušidžių funkcijos išsekimas, pasireiškiantis moteriai iki 40 metų.

Ankstyva menopauzė – kai mėnesinės pasibaigia nuo 40 iki 45 metų.

Indukuota menopauzė – tai menopauzė, pasireiškianti dėl chirurginio kiaušidžių pažeidimo (dažniausiai pašalinus abi kiaušides) arba dėl jatrogeninio kiaušidžių funkcijos nuslopavimo – po chemoterapijos arba spindulinio gydymo.

Premenopauzė (menopauzinė pereinama) – tai laikotarpis, kai pasireiškia pirmieji palaipsniui mažėjančios kiaušidžių funkcijos požymiai. Pradžioje sutrinka mėnesinių ciklas: sutrumpėja arba prailgėja, bet mėnesinės dažniausiai išlaiko savitą cikliškumą. Laikotarpio pabaiga – tai menopauzės pradžia, kai visiškai išnyksta mėnesinės.

Perimenopauzė – tai laikotarpis nuo ankstyvųjų menopauzės simptomų atsiradimo iki 12 mėn. po paskutinių mėnesinių.

Pomenopauzė – tai laikotarpis po menopauzės.

Progestogenai (*sin.* progestagenai, gestogenai, gestagenai) – tai steroidinių hormonų, kurie susijungia ir aktyvuoja progesterono receptorių, klasė, apimanti natūralų progesteroną, didrogesteroną (progesterono stereozomerą) ir visą eilę sintetinių junginių (bendrai vadinamų progestiniais), pasižyminčių panašiu į endogeninį progesteroną poveikiu.

Menarchė					PM(0)						
Stadija	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminologija	Reprodukcinis amžius				Menopauzinė pereinama		Pomenopauzė				
	Ankstyvas	Maksimalus	Vėlyvas		Ankstyvas	Vėlyva	Ankstyva			Vėlyva	
					Perimenopauzė						
Trukmė	<i>Kintanti</i>				<i>Kintanti</i>	1–3 metai	2 metai (1+1)	3–6 metai	<i>Likus gyvenimo trukmė</i>		
PAGRINDINIAI KRITERIJAI											
Mensteruacinis ciklas	Nuo kintančio iki reguliaraus	Reguliarus	Reguliarus	Nedideli gausumo / trukmės pokyčiai	<i>Kintanti trukmė</i> Nuolatinis ≥ 7 d. trukmės skirtumas tarp ciklų	Amenorėjos intervalas ≥ 60 d.					
PALAIKANTIEJI KRITERIJAI											
Endokrininis FSH AMH Inhibinas B			Žemas Žemas	Kintantis Žemas Žemas	↑Kintantis Žemas Žemas	↑ >25 IU/l** Žemas Žemas	↑Kintantis Žemas Žemas	Stabilizuojasi Labai žemas Labai žemas			
Antralinių folikulų skaičius			Žemas	Žemas	Žemas	Žemas	Labai žemas	Labai žemas			
APRAŠANČIOS CHARAKTERISTIKOS											
Simptomai						Vazomotoriniai simptomai <i>Tikėtina</i>	Vazomotoriniai simptomai <i>Labai tikėtina</i>	<i>Padidėję</i> urogenitalinės atrofijos simptomai			

1 pav. Moters reprodukcinio amžiaus stadijos

Visi progesteronai yra kilę iš progesterono, testosterono arba spironolaktono, todėl jų molekulinė struktūra gana įvairi [2, 3].

Reprodukcinės funkcijos laikotarpiu, su jais susiję klinikiniai ir hormoniniai pokyčiai, diagnostiniai ypatumai puikiai atsispindi „Moters reprodukcinio amžiaus stadijose“ (1 pav.).

Menopauzinė hormonų terapija (MHT) apibūdina gydymą estrogenais, progesterogenais, sudėtiniais estrogenų-progesterogenų preparatais, tibolonu arba selektyviais audinius veikiančiais estrogenų kompleksais (SAVEK).

ETIOPATOGENEZĖ

Kiaušidės – tai porinis moters vidinis lyties organas, kuris atlieka reprodukcinę ir endokrininę funkcijas. Pagrindinis kiaušidžių reprodukcinis vienetas yra folikulas, kuriame bręsta moteriškosios lytinės ląstelės – kiaušialąstės (oocitai). Folikulo sieneleje sintezuojami lytiniai hormonai, kurie formuoja moteriškąjį fenotipą, antrinius

lytinius požymius, libido bei reguliuoja mėnesinių ciklą.

Moteriškosios lyties naujagimė kiaušidėse turi apie 0,5–2 mln. folikulų. Palaipsniui folikulų skaičius mažėja ir 37 metų moters kiaušidėse aptinkama jau tik apie 25 tūkst. folikulų, o sulaukus menopauzės amžiaus folikulų skaičius sumažėja iki 1 tūkst. [4].

Mažėjant folikulų skaičiui, mažėja ir jų gaminamo hormono inhibino koncentracija, todėl didėja FSH išskyrimas hipofizės priekinėje dalyje. Šie pokyčiai prasideda moterims maždaug nuo 40 metų ir sąlygoja folikulinės fazės sutrumpėjimą (trumpėja pirmoji ciklo dalis – preovuliacinė) [5]. Kliniškai tai pasireiškia sutrumpėjusiu ciklu, moterys skundžiasi padažnėjusiomis mėnesinėmis. Estrogeno koncentracija tada būna nepakitusi arba net kiek padidėjusi dėl didesnio suaktyvintų folikulų skaičiaus ir santykinio progesterono nepakankamumo.

Mažėjant folikulų atsargoms ir jiems tinkamai nereaguojant į gonadotropinių

Profesinis tobulėjimas

hormonų (FSH, LH) stimuliaciją, ilgėja mėnesinių ciklai. Dažnai jie būna anovuliaciniai. Mažėjant inhibino koncentracijai, didėja FSH ir LH išskyrimas, prasideda estradiolio koncentracijos svyravimai.

Neįvykus ovuliacijai, nesusiformuoja geltonkūnis – nesintezuojamas progesteronas. Vystosi santykinė hiperestrogenemija progesterono stygiaus fone. Mėnesinių ciklai tampa nereguliarūs, dėl endometriumo išvešėjimo galimi disfunkciniai kraujavimai.

Perimenopauzinis laikotarpis vidutiniškai tęsiasi penkerius metus, net 95 proc. moterų perimenopauzė tęsiasi nuo dvejų iki aštuonerių metų [6].

Toliau mažėjant folikulų atsargoms ir trinkant jų funkcijai, vystosi ir hipoesrogenemija ir hipoandrogenemija. Kartu mažėjant LHSG sintezei, kepenyse padidėja laisvojo estradiolio bei laisvojo testosterono koncentracijos.

KLINIKA

Ankstyvųjų menopauzės simptomų grupės:

1. Vazomotoriniai simptomai (pvz., karščio pylimai ir prakaitavimai).
2. Nuotaikos pokyčiai (pvz., bloga nuotaika, dirglumas, nervingumas, verksmingumas, depresija).
3. Seksualiniai simptomai (pvz., sumažėjęs lytinis potraukis).

Karščio pylimus patiria apie 75 proc. pomenopauzinio amžiaus JAV moterų. Tipiškai karščio pylimas jaučiamas kaip

staigi karščio banga, prasidedanti viršutinėje krūtinės dalyje ir veide, greitai išplintanti po visą liemenį. Karščio pylimas tęsiasi apie 2–4 min. Po jo gali būti gausus prakaitavimas – prakaito pylimas, smarkus širdies plakimas, nerimas. Paleidžiančiu mechanizmu gali būti aštrus maistas arba alkoholis.

Ankstyvieji vazomotoriniai simptomai vidutiniškai tęsiasi 7,4 metų [7]. Amerikoje atliktas kohortinis tyrimas, kurio metu moterys stebėtos 13 metų: nustatyta, kad vidutinio sunkumo arba sunkūs karščio pylimai gali tęstis ir po menopauzės bei tęstis vidutiniškai 10,2 metų [8]. Ankstyvieji psichologiniai simptomai (depresija, dirglumas, mieguistumas, nemiga, sutrikusi atmintis, koncentracijos stygius, energijos stygius, sumažėjęs lytinis potraukis, agorafobija, panikos priepuoliai) taip pat susiję su estradiolio stygiumi, tai ne visada įvertinama.

Urogenitalinis sindromas / urogenitalinė atrofija

Tai lyties organų ir šlapimo pūslės bei šlaplės epitelio atrofija, kuri susijusi su estrogenų stygiumi. Būdingi simptomai yra makšties sausumas, niežėjimas, deginimas, skausmingi lytiniai santykiai (dispareunija), kontaktinis kraujavimas iš lyties organų, jų nusileidimas. Dažnas, staigus noras šlapintis, naktinis, skausmingas šlapinimasis yra susijęs su šlapimo sistemos atrofija ir neretai su uropoetinės sistemos infekcija. Urogenitaliniam sindromui būdingas sku-

1 lentelė. Būdingiausi menopauzinio sindromo simptomai

Ankstyvieji simptomai		Tarpiniai simptomai		Vėlyvieji simptomai
Vazomotoriniai	Psichologiniai	Šlapimo ir lyties organų	Odos	
Karščio pylimas	Miego sutrikimai	Makšties sausmė	Odos sausmė, išplonėjimas, raukšlėjimasis	Osteoporozė
Gausus prakaitavimas	Depresija	Vulvos niežulys ir deginimas	Sausi ir retėjantys plaukai	Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos
Galvos svaigimas, užimas ausyse	Dirglumas išsiblaškytas	Padažnėjęs šlapinimasis	Lūžinėjantys nagai	Senatvinė silpnaprotystė
Širdies plakimas	Atminties susilpnėjimas	Skubos šlapimo nelaikymas	Sąnarių, kaulų, raumenų skausmai	
Šaltkrėtis	Lytinio potraukio sumažėjimas	Skausmingi lytiniai santykiai		
Kraujospūdžio pokyčiai	Nuovargis, silpnumas, nerimas			

bos šlapimo nelaikymas, bet gana dažnai pasitaiko mišrus tipas, prisidėjus įtampos šlapimo nelaikymui.

Pomenopauzės laikotarpiu sumažėjusi estrogenų koncentracija sutrikdo kolageno, elastino, mukopolisacharidų sintezę. Vystosi jungiamojo audinio atrofija. Plonėja oda, makšties sienelės, silpnėja dubens raumenų tonusas, trinka audinių kraujotaka ir inervacija. Makšties gleivinė praranda elastingumą, išsilygina raukšlės, tampa blyški, mažėja fiziologinių išskyrų kiekis, keičiasi jų rūgštingumas ($\text{pH} \geq 5$), nes sumažėja pieno rūgšties bakterijų koncentracija. Kliniškai tai pasireiškia gleivinės sausėjimu, ji tampa lengvai pažeidžiama, imli infekcijai. Ilgainiui stebimas makšties siaurėjimas ir trumpėjimas.

Sumažėja gaktos srities, didžiųjų lytinių lūpų poodinis riebalų sluoksnis, retėja gaktos ir galvos plaukai, raukšlėja oda.

Pomenopauzinė osteoporozė

Tai sisteminė liga, kuriai būdingas su estrogenų stygiumi susijęs mažėjantis kaulų tankis, sąlygojantis padidėjusią lūžių riziką. Kaulų mineralų kiekio mažėjimas, kaulinio audinio architektūros pokyčiai ir padidėjęs kaulų trapumas yra esminiai patogenetiniai veiksniai. Nustatytas ryšys tarp estrogenų koncentracijos sumažėjimo ir osteoporozės progresavimo [9]. Pomenopauzės laikotarpiu sutrinka kaulinio audinio atsinaujinimo procesas. Sumažėjus estradiolio sintezei, neblokuojami osteoklastai ir nebestimuliuojami osteoblastai, todėl kaulo masės prarandama daugiau, nei atstatoma. Kaulinio audinio rezorbcija ir praradimas pasidaro greitesnis nei atstatymas ir formavimas.

Osteoporozė nesukelia jokių juntamų simptomų. Dažniausiai skausmas, susijęs su kaulų lūžiu, būna pirmas, tačiau jau pažengusios ligos, požymis. Pomenopauzinė osteoporozė pirmiausia paliečia spongiozinę kaulo struktūrą, todėl, esant minimaliai traumai, įvyksta kompresiniai stuburo slankstelių, šlaunikaulio kaklelio, dilbio kaulų distalinių ir žastikaulio proksimalinių dalių lūžiai.

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos pomenopauzės laikotarpiu

Estradiolio stygius didina širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką. Moterų sergamu-

mas širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis (ŠKL) padidėja praėjus daugiau nei 10 metų nuo menopauzės. Tai tiesiogiai susiję su endogeninio estradiolio nepakankamumu, nes estrogenai turi kardioprotekcinį poveikį. Jie blokuoja kalcio kanalus, taip sumažindami kraujagyslių sienelių tonusą ir pagerindami kraujotaką. Antioksidantinis poveikis saugo kraujagyslių intimą nuo pažeidimų. Nustatytas teigiamas poveikis lipidų apykaitai (sumažėja mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir santykinai padidėja didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija), mažinantis aterogeniškumo indeksą. Visi minėti veiksniai turi įtaką aterosklerozės vystymuisi ir arterinių trombozių rizikos sumažėjimui [5].

DIAGNOSTIKA

Diagnostika remiasi menopauzinio sindromo klinikiniais simptomais: mėnesinių ciklo sutrikimais (oligomenorėja, amenorėja), ankstyvaisiais vazomotoriniais ir psichologiniais bei tarpiniais simptomais (karščio bangos, prakaitavimas, širdies plakimai, miego sutrikimai, depresija, makšties sausmė, seksualinė disfunkcija).

Moterims, vyresnėms nei 45 metų, ir esant tipinei klinikai, hormoninių tyrimų atlikti nerekomenduojama.

Diagnozei nustatyti / patikslinti rekomenduojama tirti FSH ir hCG arba atlikti nėštumo testą:

- Moterims, kurioms mažiau nei 40 metų ir atsiranda menopauziniam sindromui būdingi mėnesinių ciklo sutrikimai bei klinikiniai simptomai. Esant neigiamam nėštumo testui ir padidėjusiems gonadotropiniams hormonams, nustatomas priešlaikinis kiaušidžių išsekimas.
- Esant amenorėjai 40–45 metų pacientėms.
- Pacientėms, kurioms atlikta histerektomija arba endometriumo rezekcija, abliacija, nepašalinus kiaušidžių, atsiradus specifinei simptomatikai, rekomenduojama ištirti FSH.

Policistinių kiaušidžių sindromo ir hipotaliaminės amenorėjos atvejais, pasireiškus menopauziniam sindromui būdingai simptomatikai, diagnostika sudėtingesnė, todėl kartais tenka ištirti platesnį hormoninį profilį: FSH, LH, prolaktiną, TTH, testosteroną, LHSG.

Profesinis tobulėjimas

Premenopauziniu laikotarpiu vartojančiosioms sudėtinę hormoninę kontracepciją menopauzinės pereinamosios klinikiniai simptomai nepasireiškia, nes etinilestradiolis veikia ne tik audinius, bet ir centrus smegenyse. Menopauzinės pereinamosios amžiuje, nutraukus hormoninės kontracepcijos vartojimą, rekomenduojama ne anksčiau kaip po 2–4 sav. tirti FSH koncentraciją serume. Esant $FSH > 25$ IU/L, galima konstatuoti menopauzę ir, pasireiškus simptomatikai bei atsiradus indikacijų, tikslinga skirti menopauzinę hormonų terapiją.

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Pomenopauzinio sindromo simptomatiką reikia diferencijuoti nuo nėštumo, skydliaukės funkcijos sutrikimų, hiperprolaktinemijos, limfomos, feochromocitomos, karcinoido, tuberkuliozės, bruceliozės, lėtinės ŽIV infekcijos, neurologinių, kardiologinių sutrikimų, depresijos arba kitų psichikos būklių.

Kai kurie vaistai gali sukelti į menopauzinį sindromą panašius simptomus.

Naktinius prakaitavimus gali sukelti anti-depresantai, antipiretikai, cholinerginiai agonistai, hipoglikeminiai vaistai, teofilinas, tramadolis, alkoholis, opioidai, kokainas.

Karščio bangas indukuoja bromokriptinas, nitroglicerinas, hidralazinas, sildenafilis, niacinas.

GnRH agonistai ir antagonistai, aromatinių inhibitoriai gali sukelti ne tik karščio bangas, bet ir naktinius prakaitavimus.

GYDYMAS

Bendrosios rekomendacijos

- MHT išlieka veiksmingiausiu vazomotorinių simptomų (VMS) ir urogenitalinio sindromo (urogenitalinės atrofijos) gydymo metodu, apsaugančiu nuo kaulų masės praradimo ir kaulų lūžių [I].
- Daugiausia privalumų ir mažiausia rizika sveikatai, vartojant MHT, pasireiškia moterims iki 60 metų arba toms, kurios vartoja MHT 10 metų laikotarpiu nuo menopauzės pradžios [I].
- Gydymas turėtų būti individualizuotas, nustatant tinkamą MHT tipą, dozę, skyrimo būdą ir gydymo trukmę, pritaikytą simptomams palengvinti, atsižvelgiant į tolesnį simp-

tomų prevencijos poreikį, rizikos ir naudos santykį, taip pat į periodiškai atliekamų tyrimų rezultatus ir moters pasirinkimą bei lūkesčius [III].

- Su MHT susijusios rizikos, pateiktos Moterų sveikatos iniciatyvos (MSI) ir kitų tyrimų išvadose, yra skirtingos estrogenų monoterapijos (ET) ir estrogenų-progestogenų terapijos (EPT) vartotojoms. Nustatyta, kad palankesnis saugumo profilis yra ET vartotojoms [II].
- Konsultuojant dėl MHT, reikia aptarti gyvenimo būdo pokyčių reikšmę, svarbu įvertinti rizikos veiksnius bei lėtines ligas [III] [10].

MHT indikacijos

- **Vazomotoriniai simptomai.** MHT yra rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo išreikštų VMS simptomų gydymo priemonė moterims, kurioms nėra kontraindikacijų [I].
- **Osteoporozės prevencija ir gydymas.** MHT gali būti laikoma pirmine gydymo priemone, apsaugančia nuo kaulų masės praradimo ir kaulų lūžių pomenopauzės laikotarpiu moterims, kurioms yra padidėjusi osteoporozės arba kaulų lūžių rizika ir kurios jaunesnės nei 60 metų arba kurioms menopauzė tęsiasi iki 10 metų [I].
- **Hipoestrogenemija.** Moterims, kurioms hipoeestrogenemija yra sukelta hipogonadizmo, pirminio kiaušidžių nepakankamumo arba priešlaikinės menopauzės, MHT rekomenduojama vartoti ne trumpiau nei iki vidutinio natūralios menopauzės amžiaus (52 metai) [II].
- **Urogenitalinis sindromas / urogenitalinė atrofija:** esant izoliuotiems menopauzės sukeltiems urogenitaliniams simptomams, mažų dozių ET į makštį yra rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo gydymo priemonė, lyginant su sisteminėmis ET [I] [10].

MHT kontraindikacijos

- Neaiškios kilmės kraujavimas iš lyties organų.
- Sunkios kepenų ligos.
- Krūties arba endometriumo vėžys.
- Išeminė (koronarinė) širdies liga,

negydyta hipertenzija, hipertrigliceridemija.

- Insultas.
- Ankstesnė arba esama giliųjų venų trombozė, plaučių tromboembolija.
- Demencija.
- *Porphyria cutanea tarda* [10].

MHT: vartojimo būdas, dozavimas, režimas ir trukmė

A. Būdas, dozavimas ir režimas

- MHT vartojimo būdas, preparato dozavimas ir vartojimo režimas turėtų būti individualizuoti, priimant sprendimą kartu su paciente, atsižvelgiant į nepageidaujamų poveikių tikimybę, saugumo profilį, individualų rizikos ir naudos santykį, taip pat į moters pasirinkimą bei lūkesčius [III].
- Endometriumo apsauga.
 - Moterims, kurioms nepašalinta gimda, skiriama estrogenų-progestogenų terapija (EPT), kad apsaugotų endometriumą nuo stimuliacijos estrogenais. Endometriumo apsauga adekvačiomis progestogenų dozėmis ir jų reikiama vartojimo trukmė yra būtina [I].
 - Papildomas progestogenų skyrimas, vartojant mažų dozių estrogenų preparatus į makštį, nerekomenduojamas, tačiau būtina atitinkamais tyrimais įvertinti endometriumą, atsiradus kraujavimui iš lyties organų [I] [10].
- Gali būti rekomenduojama ciklinė MHT, kai, nepertraukiamai vartojant estrogenus, kiekvieną mėnesį 12–14 dienų cikliška skiriama progestogeno, arba nepertraukiamai MHT, kai estrogenai ir progestogenai vartojami kasdien.
- Vartojant MHT cikliniu režimu, sukliamas reguliarus pseudomenustruacinis kraujavimas.
- Vartojant MHT nepertraukiamu režimu, apie 90 proc. moterų nustoja kraujuoti po 12 mėn. Protrūkio kraujavimas neretai pasitaiko pirmus keletą mėnesių, pradėjus vartoti šio tipo MHT. Jei protrūkio kraujavimas pasikartojantis arba užsitęsęs, tikslinga iširti ultragarsu ir spręsti dėl endometriumo biopsijos.

- Moterims, kurioms pašalinta gimda, skiriama estrogenų monoterapija [4].

B. Vartojimo trukmė

- Sprendimas dėl MHT vartojimo trukmės priimamas individualiai, atsižvelgiant į asmeninį pasirinkimą, įvertinant potencialias rizikas ir privalumus, numatant atitinkamų ligų prevencijos ir gyvenimo kokybės palaikymo tikslus [III].
- Moterims, kurioms diagnozuotas pirminis kiaušidžių nepakankamumas, indukuota arba ankstyva menopauzė ir kurioms nėra kontraindikacijų, MHT rekomenduojama pradėti kuo anksčiau ir vartoti ne trumpiau nei iki vidutinio natūralios menopauzės amžiaus. Tai pagrįsta stebėsenos tyrimų duomenimis, pagrindžiančiais tokių su priešlaikiniu estrogenų stygiumi susijusių būklių, kaip išeminės širdies ligos (IŠL), osteoporozės, afektyvių sutrikimų, lytinės disfunkcijos ir pablogėjusios kognityvinės funkcijos, riziką [II].
- Aptariant hormonų terapijos vartojimo trukmę, reikėtų atsižvelgti į krūties vėžį, IŠL, venų tromboembolijos (VTE) ir insulto riziką, vertinant moters sveikatos būklę ir šeimos anamnezę [III].
- Aptariant MHT vartojimo privalumus ir rizikas, reikėtų pabrėžti sumažėjusią bendrojo mirtingumo ir mirtingumo nuo širdies ligų riziką moterims, kurios MHT pradėjo vartoti iki 60 metų arba 10 metų laikotarpiu nuo menopauzės pradžios, ir padidėjusią riziką moterims, pradėjusioms MHT vartoti nuo 60 metų arba praėjus daugiau nei 10 metų nuo menopauzės pradžios [I].
- MHT terapija gali būti skiriama ilgiau, siekiant kaulų masės praradimo ir lūžių prevencijos. Reikėtų pateikti informaciją apie greitą kaulų masės praradimo riziką nutraukus MHT [I].
- Rekomendacijos rutiniškai baigti vartoti sisteminę MHT, sulaukus 65 metų, nepatvirtintos tyrimų duomenimis. Sprendimas tęsti sisteminę MHT moterims po 60 metų turėtų būti priimtas individualiai, aptariant gyvenimo kokybės aspektus, besitęsiančius VMS arba osteoporozės pre-

Profesinis tobulėjimas

venciją bei įvertinus sveikatos būklę, MHT privalumus ir rizikas, tolesnį sveikatos priežiūros planą [II] [10].

MHT ir vėžio rizika

Krūties vėžys yra neaiškios etiologijos liga, susijusi su paveldėjimu, gyvensena, rizikos veiksniais ir lytiniais hormonais. Estrogenai ir ypač progestinai turi įtakos krūtų vėžio išsivystymui. Dauguma atvejo kontrolės ir kohortinių tyrimų bei jų metaanalizių parodė, kad krūties vėžio rizika nežymiai padidėja vartojant MHT. Remiantis atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamo MSI tyrimo duomenimis, krūties vėžio rizika nežymiai padidėja vartojant konjuguotus estrogenus (KE) kartu su medroksiprogesterono acetatu (SR 1,24). Tai siejama su progestinu, nes, vartojant vienus KE, 50–79 metų moterų amžiaus grupėse krūties vėžio rizika netgi sumažėjo (SR 0,77) [11].

MSI tyrimas parodė, kad, vartojant sudėtinę KE ir medroksiprogesterono acetato terapiją, per penkerius hormonų vartojimo metus 1 tūkst. 50–59 metų moterų, lyginant su placebo, padaugėja invazinio krūties vėžio (trimis atvejais), koronarinės širdies ligos (KŠL) (2,5 atvejo), insulto (2,5 atvejo), plaučių embolijos (trimis atvejais), o sumažėja storosios žarnos vėžio (0,5 atvejo) ir šlaunikaulio lūžių (1,5 atvejo). Svarbiausia tai, kad mirtingumas nuo visų priežasčių sumažėja penkiais atvejais [11].

Gydant KE monoterapija 1 tūkst. moterų 50–59 metų grupėje, per penkerius metus vartojant hormonus, lyginant su placebo, sumažėja invazinio krūties vėžio 2,5 atvejo, KŠL – 5,5 atvejo, insulto – 0,5 atvejo, storosios žarnos vėžio – 0,5 atvejo, bet plaučių embolijos padaugėja 1,5 papildomo atvejo. Visų priežasčių mirtingumas sumažėja 5,5 atvejo. Klubo lūžio – 1,5 papildomo atvejo KE grupėje, bet visų osteoporotinių lūžių atvejų skaičius žymiai sumažėjo abiejose hormonų vartotojų grupėse.

Neatlikti ilgalaikiai atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami prospektyvieji tyrimai, kurie galėtų pademonstruoti estrogenų arba estrogenų-progestogenų terapijos saugumą ir krūties vėžio riziką. MSI tyrimo duomenys parodė, kad, 7,4 metų gydant konjuguotais estrogenais, krūties vėžio rizika sumažėja visose amžiaus grupėse.

KE+MPA terapija gydant 5,6 metų, parodė, kad krūties vėžio rizika nežymiai padidėja visose amžiaus grupėse (HR, 1,24; 95 proc. PI, 1,01–1,53) [11].

Vertinant naudos ir rizikos santykį, moterims MHT vartoti rekomenduojama, esant indikacijų ir pacientės išsamiai informavus apie galimas rizikas. Laikantis dispanserinės patikros rekomendacijų, krūties vėžys dažniausiai anksti diagnozuojamas.

MHT preparatai

Estrogenai

Estrogenai gali būti skiriami sistemiskai ir vietiskai. Sisteminiu poveikiu pasižymi geriamieji (tabletės) ir transderminiai estradiolio (pleistrai, geliai, puršikliai) preparatai bei makšties estradiolio žiedas ir estradiolio implantas. Vietinio poveikio estrogenai į makštį (žvakutės, tabletės, kremai) vartojami išimtinai urogenitaliniam sindromui gydyti.

Peroraliniai estrogenų preparatai

Privalumai:

- Vartojimo priimtumas.
- Patikima absorbcija daugumai vartotojų.

Trūkumai:

- Padidėjusi venų tromboembolijos (VTE) rizika.
- Padidėjusi tulžies pūslės akmenligės rizika.
- Padidėjęs lytinius hormonus sujungiančio globulino (LHSG) kiekis ir todėl sumažėjęs laisvo testosterono kiekis.
- Padidėjęs tiroksiną sujungiančio globulino (TSG) kiekis – gali reikėti koreguoti tiroksino dozę.
- Didesnė suminė estrogenų dozė.

Transderminiai estradiolio preparatai

Privalumai:

- Išvengiama pirminio metabolizmo kepenyse: nėra LHSG arba TSG pokyčių bei poveikio kepenų proteinais, dalyvaujantiems koaguliacijos procese.
- Nėra arba maža VTE rizika.
- Mažesnė suminė estrogenų dozė.
- Priimtina kai kurioms moterims (pvz., vieno arba dviejų kartų per savaitę pleistro vartojimas).

Trūkumai:

- Pleistrai gali dirginti odą, retais atvejais sukelti bendrą alerginę reakciją.

- Gelio preparatai gali būti lipnūs ir nepriimtini.
- Kartais blogai absorbuojami [4].

Vietinė estrogenų terapija

Vietiniai estrogenų preparatai yra saugūs ir veiksmingas urogenitalinės atrofijos gydymo metodas. Tai mažos estrogenų dozės, vartojamos į makštį, gydant vidutinio arba sunkaus laipsnio urogenitalinio sindromo sukeltus simptomus. Gali būti vartojamos skirtingos preparatų formos: kremai, tabletės, estrogenų žiedai arba konjuguoti estrogenų preparatai. Vietiniai estrogenų preparatai pasireiškia minimalia sisteminė absorbcija, todėl papildomai progesteronų skirti nereikia. Per makštį gleivinę nedidelis hormono kiekis patenka į sisteminę kraujotaką, todėl reikėtų individualizuoti gydymą moterims, kurioms yra nustatyti anksčiau buvę arba įtariami su estrogenais susiję piktybiniai navikai.

Vietinės estrogenų terapijos preparatai atkuria rūgštinį makšties pH, palaiko normalią mikroflorą, sustorėja gleivinė, liaukos išskiria didesnę kiekį sekreto, todėl mažėja makšties sausumas. Kadangi gerėja šlaplės ir šlapimo pūslės kraujotaka, stebimas teigiamas poveikis gydant pasikartojančią šlapimo takų infekciją bei hiperaktyvią šlapimo pūslę. Gydymo poveikis vien tik vietiniais estrogenų preparatais yra nepakankamas gydant dirgliąją šlapimo pūslę, įtampos šlapimo nelaikymą arba lyties organų nusileidimą. Mažų dozių vietinė estrogenų terapija gerina makšties kraujotaką, didina drėgmę ir jautrumą, todėl gerina moters lytinį gyvenimą, tačiau neveikia lytinio potraukio.

Gydant vietiniais estrogenų preparatais, moteris gali skųstis makšties dirginimu, kraujavimu iš genitalijų arba krūtų jautrumu.

Progesteronai

Vartojant sisteminę estrogenų terapiją, endometriumo apsaugai būtina skirti progesteronus, jei nepašalinta gimda. Į progesteronų grupę įeina mikronizuotas progesteronas ir sintetiniai progestinai. Yra duomenų, kuriais remiantis, manoma, kad mikronizuoto progesterono vartojimas, atsižvelgiant į krūtis vėžio bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką, yra saugesnis nei sintetinių progestinų. Progestinus vartojančiųjų grupėje krūtis vėžio rizika mažesnė vartojant didrogesteroną, o padidėja vartojant MHT su testosterono

2 lentelė. Sisteminio poveikio estradiolio preparatai

Preparato pavadinimas	Medžiaga	Dozė (mg)	Kiekis (vnt.)	Vartojimo būdas
<i>Estrofem</i>	E ₂	1 ir 2	N. 28	Geriamasis
<i>Lenzetto</i>	E ₂	1,53 mg/l purškimas	N. 56	Transderminis purškimas
<i>Divigel</i>	E ₂ H	1,0 (0,5)	N. 28	Transderminis gelis

3 lentelė. Vietinės estrogenų terapijos preparatai

Preparato pavadinimas	Medžiaga	Dozė (mg)	Kiekis (vnt.)
<i>Vagifem</i>	E ₂	0,01 tabletės su aplikatoriais	N. 18
<i>Vagirux</i>	E ₂	0,01 tabletės su aplikatoriais	N. 18
<i>Ovestin</i>	Estriolis E ₃	0,5 ovulės	N. 15
<i>Linoladiol N</i>	E ₂	0,01 proc. intravaginis kremas	N. 1 25 g

4 lentelė. Progesteronų preparatai

Preparato pavadinimas	Medžiaga	Dozė (mg)	Kiekis (vnt.)	Vartojimo būdas
<i>Utrogestan</i>	Mikronizuotas progesteronas	200	N. 15	Geriamasis arba intravaginis
<i>Progesterone Besins</i>	Mikronizuotas progesteronas	200	N. 15	Intravaginis
<i>Gepretix</i>	Mikronizuotas progesteronas	100	N. 30	Geriamasis
<i>Gepretix</i>	Mikronizuotas progesteronas	200	N. 15	Geriamasis
<i>Duphaston</i>	Didrogesteronas	10	N. 20	Geriamasis

5 lentelė. Ciklinė sudėtinė MHT

Mažos estrogenų dozės	Vidutinės estrogenų dozės
<i>Femoston N. 28</i> E ₂ 1 mg (14 tab.); E ₂ 1 mg + D10 mg (14 tab.)	<i>Trisequens N. 28</i> E ₂ 2 mg (10 tab.); E ₂ 2 mg + NETA 1 mg (12 tab.); E ₂ 1 mg (6 tab.)
<i>Novofem N. 28</i> E ₂ 1 mg (16 tab.); E ₂ 1 mg + NETA 1 mg (12 tab.)	

6 lentelė. Nepertraukiama sudėtinė MHT

Labai mažos estrogenų dozės	Mažos estrogenų dozės	Vidutinės estrogenų dozės
<i>Femoston Conti</i> E ₂ 0,5 mg + D 2,5 mg	<i>Activelle</i> E ₂ 1 mg + NETA 0,5 mg	<i>Kliogest</i> E ₂ 2 mg + NETA 1 mg
	<i>Angeliq</i> E ₂ 1 mg + DSPR 2 mg	
	<i>Femoston Conti</i> E ₂ 1 mg + D 5 mg	
	<i>Velbienne</i> E ₂ V 1 mg + <i>Dienogest</i> 2 mg	

D – didrogesteronas; NETA – noretisterono acetatas; DSPR – drospirenonas; DNG – dieno-gestas; E₂ – 17-b estradiolis; E₂V – estradiolio valeratas.

Profesinis tobulėjimas

derivatais (noretisterono acetatu, medrok-siprogesterono acetatu) [11, 12].

Mikronizuotas progesteronas vartojamas peroraliai arba intravaginaliai. Didrogesteronas tik geriamas. Progestinai gali būti vartojami peroraliai ir transdermaliai.

Tam tikrais atvejais hormoninė sistema į gimdą su levonorgestreliu (20 µg/24 val.) gali būti puiki galimybė užtikrinti endometriumo apsaugą, kartu išvengiant sisteminių nepageidaujamų poveikių [4].

Tibolonas

Tibolonas yra unikalus sintetinis steroidas – 19-nortestosterono darinio – noretinodrelio – analogas, pasižymintis estrogeniniu, progestogeniniu ir silpnu androgeniniu poveikiu, skirtas vazomotoriniams simptomams gydyti ir osteoporozės prevencijai. Tibolonas gali būti rekomenduojamas kaip alternatyvus preparatas analogiškai estrogenų-progestogenų terapijai, palengvinantis menopauzės simptomus, didinantis kaulų tankį, libido ir gerinantis nuotaiką. Vartojamas pomenopauzės laikotarpiu.

Selektyviai audinius veikiantis estrogenų kompleksas (SAVEK (angl. TSEC))

Tai visiškai naujas MHT dvikomponentis derinys. Jis susideda iš konjuguotų estrogenų (0,45 mg) ir bazedoksifeno (20 mg), kuris priskiriamas selektyviems estrogenų receptorių modulatoriams (SERM). Abu komponentai jungiasi su estrogenų receptoriais, bet veikia skirtingai. Šis derinys nestimuliuoja endometriumo ir krūtų liaukinio audinio proliferacijos, todėl nereikia papildomai vartoti progesterono [13].

Nepageidaujamas MHT poveikis

Dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas estrogenų poveikis: pykinimas, galvos skausmas ir krūtų tempimas / jautrumas. Sudėtinė estrogenų-progestogenų terapija gali sukelti nereguliarų, kartais gausų kraujavimą iš gimdos.

Progestogenų terapija gali sukelti pablogėjusią nuotaiką arba dirglumą. Atsiradus šiems simptomams, reikėtų arba sumažinti dozę, arba pakeisti į kitą progestiną. Mikronizuotas progesteronas gali sukelti mažiau išreikštą nuotaikos pokyčių.

Pradėjus gydymą mažų dozių estrogenais, sumažinama nepageidaujamų poveikių tikimybė. Tikėtina, kad transderminiai estrogenai rečiau sukelia pykinimą nei

geriamieji preparatai. Keičiant estrogenų vartojimo režimus, daugeliu atvejų galima palengvinti nepageidaujamus poveikius.

Visos moterys, vartojančios sisteminę MHT, turėtų atvykti į medicininę apžiūrą kas šešis mėnesius. Tyrimų planas numatomas individualiai, mamografijas atliekant ne rečiau kaip kartą per dvejus metus. Kaulų densitometrija (DXA) atliekama pagal indikacijas.

Jei vargina gausus arba užsitęsęs kraujavimas, praėjus 3–6 mėn. po MHT pradžios, reikalinga atlikti transvaginalinį ultragarsinį tyrimą ir (arba) endometriumo biopsiją [4].

Veiksmingumas

Estrogenų terapija palengvina VMS ir kitus dažnus su menopauze susijusius simptomus 96 proc. moterų. Mažų dozių terapija gali būti labai veiksminga.

Jei simptomai persistuoja, vartojant didelių dozių peroralinius preparatus, netikslinga didinti hormonų dozės, jei yra didelis LHSG kiekis. Tokiu atveju reikėtų pakeisti į transderminį preparatą.

Nors ir išlieka kontraversiškos nuomonės apie menopauzės įtaką depresijai arba išreikštiems nuotaikos sutrikimams, daugeliui moterų susilpnėja nerimas ir pagerėja savijauta, kai jos vartoja estrogenų terapiją. Taip pat akivaizdus miego kokybės pagerėjimas [4].

NEHORMONINIS GYDYMAS

Kai MHT yra kontraindikuotina arba moteris nenori jos vartoti, galima vazomotorinius simptomus slopinti nehormoninėmis priemonėmis. Tuo tikslu tinka kelių farmakologinių grupių preparatai:

- Antidepresantai: selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir selektyvūs noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) [14].
- Kai kurie vaistai nuo traukulių (pvz., gabapentinas).
- Kai kurie alfa-2 adrenomimetikai (pvz., klonidinas).
- Yra pavienių įrodymų, kad fitoestrogenų (izoflavonai, kumestanai, lignanai, stilbenai) ir kitų nesteroidinių augalinės kilmės medžiagų preparatai gali palengvinti VMS.

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir selektyvūs noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) nėra

pirmo pasirinkimo medikamentai VMS gydyti [14].

Venlafaksinas (*venlafaxine*), desvenlafaksinas (*desvenlafaxine*), paroksetinas (*paroxetine*), citalopramas (*citalopram*) ir escitalopramas (*escitalopram*) veiksmingai mažina menopauzinius karščio pylimus [I] [15].

Moterims, kurioms kontraindikuotina MHT, pvz., gydomoms nuo krūtų vėžio, SSRI arba SNRI, vartojimas VMS palengvina 50 proc., tačiau SSRI slopina CYP2D6 fermentą, kuris reikalingas tamoksifeno aktyvavimui, jį paverčiant aktyviu metabolitu – endoksifenu, blokuojančiu estrogenų receptorių [15].

Paroksetinas (*paroxetine*) bei fluoksetinas (*fluoxetine*) yra stipriausi CYP2D6 inhibitoriai, todėl neturėtų būti skiriami moterims, vartojančioms tamoksifeną [15].

Sertralinas ir fluoksetinas nepakankamai slopina karščio pylimus, todėl nerekomenduojami VMS gydyti [15].

Gabapentinas (*gabapentin*) pasižymi tokiu pat VMS slopinančiu veiksmingumu, kaip ir SSRI arba SNRI, tačiau susijęs su dažnesniais šalutiniais poveikiais. Gabapentinas vartojamas po 300 mg iki trijų kartų per dieną. Jis gali būti ypač naudingas, kai moterį kankina naktiniai karščio pylimai su prakaitavimais, dėl kurių ji dažnai prabunda, kadangi gabapentinas turi sedacinį poveikį. Gali pakakti vienos gabapentino dozės prieš miegą ir toks vartojimas sumažina šalutinių poveikių dažnį [15].

Tyrimas parodė, kad venlafaksinas (*venlafaxin, venlafaxine*) 37,5–75 mg/d. moterims, gydomoms nuo krūtų vėžio, lygiai taip pat veiksmingai slopina VMS, kaip ir gabapentinas, skiriamas 300 mg 1–3 kartus per dieną. Abu gydymo būdai karščio pylimus sumažino 66 proc., tačiau gydymas su gabapentinu sukėlė daugiau šalutinių poveikių [15].

Nėra aiškių įrodymų, kad SSRI ir SNRI gydo blogą nuotaiką pomenopauzinio amžiaus moterims, jeigu joms nėra diagnozuota depresija [14, 15].

Klonidinas (*clonidine*) alfa-2 adrenergininių receptorių stimulatorius šiek tiek veiksmingiau už placebą slopina karščio pylimus, tačiau sukelia reikšmingus šalutinius poveikius (burnos sausumą, galvos svaigimą, vidurių užkietėjimą, hipotenziją,

7 lentelė. Lietuvoje registruoti preparatai ir jų dozavimas nehormoniniam VMS gydymui

Medikamento pavadinimas	Vaistinė forma	Dozavimas	Pastabos
Venlafaksinas	75 mg kapsulės, lenvaxin 37,5 mg ir 75 mg kapsulės	Po 37,5–75 mg × 1 k./d.	
Gabapentinas	100 mg, 300 mg, 400 mg kapsulės	Po 300 mg × 1–3 k./d.	
Paroksetinas	20 mg tabletės	Po 1/3–1 tabletę per dieną	Netinka moterims, gydomoms tamoksifenu nuo krūtų vėžio

sedaciją) ir tai riboja jo klinikinį naudojimą. Kai kuriose šalyse yra prieinami klonidino pleistrai. Jie sukelia mažiau šalutinių poveikių ir yra geriau toleruojami [15].

Yra pavienių įrodymų, kad fitoestrogenai bei jų deriniai su mikroelementais ir vitaminais gali palengvinti VMS, tačiau įvairūs vaistiniai preparatai tarpusavyje labai skiriasi, ne visų saugumas ištirtas, be to, yra pranešimų apie galimą nepalankią sąveiką su kitais pacientės vartojamais medikamentais [14].

KLINIKINIŲ REKOMENDACIJŲ LYGIAI

Pateiktos klinikinės rekomendacijos klasifikuojamos pagal šias kategorijas:

- **I lygio rekomendacija:** pagrįsta remiantis patikimais ir nuosekliais moksliniais įrodymais.
- **II lygio rekomendacija:** pagrįsta remiantis riboto patikimumo arba prieštariniais moksliniais įrodymais.
- **III lygio rekomendacija:** pagrįsta remiantis sutarimais arba ekspertų nuomone [10].

LITERATŪRA

1. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women, *Am J Epidemiol* 153:865,2001.
2. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013;34(2):171–208.
3. Stevenson JC, Rozenberg S, Maffei S, et al. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs in Context* 2020; 9: 2020-10-1.
4. Jane FM, Davis SR. A Practitioner's Toolkit

Profesinis tobulėjimas

- for Managing the Menopause. The Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia. *CLIMACTERIC* 2014;17:564–579.
5. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. Robert F Casper. UpToDate, last updated: Oct 20, 2017.
 6. **McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG.** The normal menopause transition, *Maturitas* 1992;14:103.
 7. **Avis NE, Sybil L.** Crawford, Robin Green. Vasomotor symptoms across the menopause transition: Differences among women. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2018;45(4):629-640.
 8. **Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Garcia CR.** Duration of Menopausal Hot Flashes and Associated Risk Factors. *Obstet Gynecol*. 2011 May; 117(5): 1095–1104. doi: 10.1097/AOG.0b013e318214f0de
 9. Epidemiology and etiology of premenopausal osteoporosis. Carolyn B Becker, Adi Cohen. UpToDate, last updated: Feb 06, 2018.
 10. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, Vol. 24, No.7, pp. 728-753.
 11. **Martin AK, Barbieri RL.** Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-benefits-and-risks?search=mht%20and%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 12. **Fournier A, et al.** Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-454.
 13. European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duavive-epar-product-information_lt.pdf, <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32262#gref>
 14. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 12 November 2015. [nice.org.uk/guidance/ng23](https://www.nice.org.uk/guidance/ng23)
 15. **Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group.** 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19(2):109-150.

*Gauta: 2021 m. sausio mėn.
Pirmą spausdinti: 2021 m. gegužės mėn.*