

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Vulvovaginalinė atrofija po onkoginekologinių ligų gydymo: etiologija,
epidemiologija, diagnostika, pagalbos pacientėms galimybės (literatūros apžvalga)**

**Vulvovaginal Atrophy after Gynecological Cancer: Etiology, Epidemiology, Diagnostics and
Management (Review of the Literature)**

Ramunė Narutytė, VI kursas, 10 gr.

Akušerijos ir ginekologijos klinika

Klinikinės medicinos institutas

Darbo vadovas

Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2024-05-09

ramune.narutyte@mf.stud.vu.lt

Turinys

SANTRAUKA	2
SUMMARY	3
SANTRUMPOS.....	4
SĄVOKOS	5
ĮVADAS	5
TIKSLAS	6
UŽDAVINIAI	6
DARBO METODIKA.....	6
APTARIMAS.....	8
1. Etiopatogenezė.....	8
2. Epidemiologija.....	9
2.1. VVA po vaistų sukeltos hipoestrogenemijos	10
2.2. VVA po radioterapijos.....	10
3. Diagnostika	11
4. Pagalbos pacientėms galimybės	13
4.1. Nehormoniniai vietiniai preparatai	14
4.2. Injekcijos	17
4.3. Hormoninio gydymo metodai.....	18
4.4. Ospemifenas.....	21
4.5. Intravaginalinis dehidroepiandrosteronas.....	21
4.6. Intravaginalinės tamoksifeno kapsulės	21
4.7. Oksitocino gelis	22
4.8. DilataTORIAI, dubens dugno raumenų pratimai	22
4.9. Gydymas lazeriu	23
4.10. Radiodažnio prietaisai	26
IŠVADOS.....	27
ŠALTINIAI.....	27
PRIEDAI.....	34

SANTRAUKA

Tikslas: Apžvelgti vulvovaginalinės atrofijos, pasireiškiančios po onkoginekologinio gydymo, etiologiją, epidemiologiją, diagnostiką, gydymo galimybes.

Uždaviniai: 1) Išnagrinėti vulvovaginalinės atrofijos etiologiją; 2) Nustatyti paplitimą po onkoginekologinių ligų gydymo; 3) Apžvelgti diagnostikos metodus; 4) Išnagrinėti gydymo metodus; 5) Apžvelgti naujai tyrinėjamus gydymo metodus.

Metodai: Literatūros apžvalga atlikta duomenų bazėse MEDLINE ir PubMed.

Rezultatai: Į epidemiologijos apžvalgą įtraukti 10 klinikinių tyrimų: vulvovaginalinės atrofijos paplitimas po onkoginekologinio gydymo varijavo 19–91%, tam įtakos turi nevienoda diagnostika tyrimuose, laikas, praėjęs nuo radioterapijos pabaigos. Į gydymo apžvalgą įtraukti 2016–2023 m. atlikti 33 klinikiniai tyrimai (11 tiriančių lazerinį gydymą, 5 – nehormoninius lokalius gydymo metodus, 4 – fitoestrogenus, 3 – radiodažnio prietaisus, 3 – intravaginalines injekcijas, 2 – vitaminus D ir E, 2 – oksitocino gelį, 1 – intravaginalines tamoksifeno kapsules, 1 – dubens dugno raumenų pratimus, 1 – makšties dilatatorius.

Išvados: Vulvovaginalinė atrofija po onkoginekologinio gydymo išsivysto dėl vaistų ar chirurginio gydymo sukeltos jatrogeninės menopauzės ar radioterapijos poveikio į makšties gleivinę. Paplitimas svyruoja 19–91%, rizikos veiksniai – vyresnis amžius, kombinuotas gydymas, išorinė radioterapija, didesnės radioterapijos dozės, aromatazių inhibitorių vartojimas. Siūlomi diagnostikos kriterijai: 1) makšties pH >5 ir sumažėjęs makšties subrendimo indeksas 2) subjektyvus makšties sausumo jausmas ir/ar kiti subjektyvūs simptomai, 3) bent vienas objektyvus požymis. Gydymas pakopinis. Nedidelių dozių vietiniai estrogenų preparatai saugūs, nedidina priklausomo nuo hormonų vėžio atsinaujinimo rizikos. Gydymas lazeriu, radiodažniu, hialurono rūgšties ar trombocitais praturtintos plazmos injekcijomis yra saugus, pasižymi minimaliais šalutiniais reiškiniais. Daugumoje tyrimų nurodomas teigiamas šių metodų efektas bent vienai vulvovaginalinės atrofijos baigčiai. Didesnis teigiamas atsakas išgaunamas juos kombinuojant.

Raktiniai žodžiai: vulvovaginalinė atrofija, vėžys, paplitimas, gydymas.

SUMMARY

Aim: Review the etiology, epidemiology, diagnostics and treatment options of vulvovaginal atrophy that occurs following oncogynecologic treatment.

Objectives: 1) Describe etiology; 2) Investigate prevalence and risk factors; 3) Describe diagnostic methods; 4) Investigate treatment methods; 5) Review new treatments.

Methods: Literature review was conducted using the PubMed and MEDLINE databases.

Results: 10 clinical trials in epidemiology review showed prevalence varying from 19% to 91%, potentially attributed to variances in diagnostic techniques and time since radiotherapy.

Treatment review included 33 trials (11 laser, 5 non-hormonal, 4 phytoestrogens, 3 radiofrequency, 3 injections, 2 vitamins D and E, 2 local oxytocin, 1 local tamoxifen, 1 pelvic muscle training, 1 dilators).

Conclusions: Vulvovaginal atrophy stems from iatrogenic menopause and radiotherapy-induced vaginal mucosa thinning; Prevalence varies (19%-91%) with risk factors such as age, combined treatment, external radiotherapy, radiotherapy dosage and aromatase inhibitor use; Suggested diagnostic criteria include (1) perception of dryness or/and other subjective symptoms; (2) vaginal pH >5 and lowered Vaginal Maturation Index (3) at least one objective sign; Treatments mirror those for natural menopause; Safety concerns revolve around estrogen therapy and hormone sensitive cancer recurrence, though low-dose local estrogen therapy appears safe. Early use of non-hormonal remedies post-radiotherapy may prevent symptoms; Laser, radiofrequency, and injections show promise with minimal side effects and hormone-independent mechanisms. Most studies suggest that these methods have a beneficial impact on at least one aspect of vulvovaginal atrophy. Enhanced positive outcomes are achieved through the combination of these methods.

Keywords: vulvovaginal atrophy, cancer survivors, epidemiology, treatment.

SANTRUMPOS

AI – aromatazių inhibitoriai

EV – endometrio vėžys

FSFI – Female Sexual Function Index (*liet.* moterų seksualinės funkcijos indeksas)

GKV – gimdos kaklelio vėžys

GMS – genitourinarinis menopauzės sindromas

HR – hialurono rūgštis

KV – krūties vėžys

LG – lazerinis gydymas

NP – nepageidaujamas poveikis

PAP - *Papanicolaou*

PRP – trombocitais praturtinta plazma

RD – radiodažnis

RR – Risk Ratio (*liet.* rizikos santykis)

RT - radioterapija

SERM – selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai

TX – tamoksifenas

VHI – Vaginal Health Index (*liet. makšties sveikatos indeksas*)

VMI – Vaginal Maturation Index (*liet. makšties subrendimo indeksas*)

VVA – vulvovaginalinė atrofija

VAS – Visual analog scale (*liet. vizualinė analoginė skalė*)

SĄVOKOS

Vulvovaginalinė atrofija – makšties epitelio išplonėjimas, dažniausiai sąlygotas estrogenų koncentracijos mažėjimo.

Genitourinarinis menopauzės sindromas – simptomų rinkinys, atsiradęs dėl estrogenų bei kitų lytinių hormonų stokos sąlygotų pokyčių didžiosiose ir mažosiose lytinėse lūpose, klitoryje, vulvoje, makšties prieangyje, šlaplėje bei šlapimo pūslėje.

Priklausomas nuo hormonų vėžys – vėžys, kurio ląstelių augimui reikia hormonų poveikio, biopsinėje medžiagoje nustatomi teigiami estrogenų ir/ar progesterono receptoriai.

IVADAS

Vulvovaginalinė atrofija (VVA) yra makšties epitelio išplonėjimas, dažniausiai sąlygotas estrogenų koncentracijos mažėjimo (1). Simptomai atsiranda dėl estrogenų stygiaus nulemtų mikrostruktūrinių pokyčių – epitelis tampa mažiau elastingas, makštis gali susiaurėti ar sutrumpėti, suplonėja lytinės lūpos (1). Ši būklė dažniausiai pasireiškia moterims pomenopauziniu periodu, kai estrogenų gamyba sumažėja 95 %, taigi mažėja ir audinių stimuliacija estrogenais (1). VVA gali atsirasti ir kaip kitų hipoestrogenemiją sukeliančių veiksnių pasekmė – laktacijos, hipotalaminės amenorėjos, antiestrogeninių vaistų, vartojamų endometriozei, lejomiomų ar krūties vėžio gydymui (1). Onkologinių ligų gydymui pacientėms taikomi antiestrogeniniai vaistai, chemoterapija bei radioterapija (RT) turi reikšmingą įtaką šios būklės išsivystymui (2–4).

Pastarųjų metų literatūroje siūloma vartoti genitourinarinio menopauzės sindromo (GMS) terminą, apimančią platesnį dėl apatinių šlapimo takų atrofijos atsirandančių simptomų spektrą (5). GSM apibūdinamas kaip simptomų rinkinys, atsiradęs dėl estrogenų bei kitų lytinių hormonų stokos sąlygotų pokyčių didžiosiose ir mažosiose lytinėse lūpose, klitoryje, vulvoje, makšties prieangyje, šlaplėje bei šlapimo pūslėje (6).

VVA būdingi simptomai – makšties sausumas, dispareunija, dirginimas, niežulys, dizurija, skubus ar padažnėjęs noras šlapintis, pasikartojančios šlapimo takų infekcijos, pakraujavimas po lytinio akto (4,5). Negydoma VVA gali komplikuotis makšties ar šlapimo takų infekcijomis bei sukelti nuolatinį pilvo skausmą ar diskomfortą (1).

Nors VVA yra gana dažnas nepageidaujamas poveikis, pasireiškiantis net 19–91 % pacienčių, gydomų dėl onkoginekologinės patologijos (2,7–12), apklausose tik apie pusę onkologų teigia aptariantys šią komplikaciją prieš taikydami gydymą, o 65–85 % jų teigia neturintys pakankamai žinių apie VVA gydymo priemones (7,13). Aptarti šią komplikaciją naudinga ne tik dėl pacienčių informuotumo, bet ir prevencijos tikslais – dar iki atrofijos simptomų atsiradimo taikomi lokalūs preparatai gali sumažinti jų intensyvumą vėliau (14,15).

VVA gydyti dažniausiai naudojami makšties lubrikantai ir drėkinantys kremai, vietiniai estrogenų, dehidroepiandrosterono preparatai, sisteminė hormonų terapija ar ospemifenas (4,16). Šių metodų efektyvumas ne visada yra pakankamas, todėl ieškoma naujų, efektyvesnių priemonių VVA gydymui. Naujos alternatyvos apima gydymą hialurono rūgšties ar trombocitais praturtintos plazmos injekcijomis, lazeriu ar radiodažnio bangomis (1).

VVA yra svarbi problema, turinti įtaką moterų gyvenimo kokybei plačiąja prasme. Simptomų ignoravimas gali turėti neigiamos įtakos ne tik pacienčių savijautai bei sveikatai, bet ir lytiniam gyvenimui, santykiams, pasitikėjimui savimi bei savivertei (1).

TIKSLAS

Apžvelgti vulvovaginalinės atrofijos, pasireiškiančios po onkoginekologinio gydymo, etiologiją, epidemiologiją, diagnostiką, gydymo galimybes.

UŽDAVINIAI

- 1) Išnagrinėti vulvovaginalinės atrofijos etiologiją po onkoginekologinių ligų gydymo.
- 2) Nustatyti vulvovaginalinės atrofijos paplitimą tarp onkoginekologinėmis ligomis sirgusių pacienčių ir jam įtakos turinčius veiksnius.
- 3) Apžvelgti dažniausiai naudojamus vulvovaginalinės atrofijos diagnostikos metodus.
- 4) Išnagrinėti gydymo galimybes, jų specifiką pacientėms, sirgusioms onkoginekologinėmis ligomis.
- 5) Apžvelgti naujai tyrinėjamus gydymo metodus, jų saugumą ir efektyvumą.

DARBO METODIKA

Literatūros apžvalga atlikta duomenų bazėse Pubmed ir MEDLINE naudojant paieškos frazių kombinacijas: „vulvovaginal atrophy OR atrophic vaginitis OR genitourinary syndrome of menopause“ AND „cancer survivors OR after cancer treatment OR endocrine treatment OR pelvic

radiotherapy OR chemotherapy“. Prioritetas buvo teikiamas ne senesnei negu 5 metų (nuo 2019 metų) literatūrai.

Apžvelgiant epidemiologiją, prie minėtų paieškos frazių pridėta „incidence OR frequency OR prevalence“. Iš viso įtraukta 10 publikacijų iš 2003–2022 metų laikotarpio, iš jų 6 pjūvinės studijos (6,7,10,11,17,18), 2 pjūvinės studijos su kontroline grupe (2,9), 1 retrospektyvinis analitinis tyrimas (8), 1 prospektyvinis kohortinis tyrimas (12). Į epidemiologijos apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos pateikiamos 1 priede.

Literatūros apžvalga apie gydymo metodus skyriuje „Pagalbos pacientėms galimybės“ atlikta naudojant paieškos frazes „Vulvovaginal atrophy OR genitourinary syndrome of menopause OR atrophic vaginitis AND treatment“. Minėtos paieškos strategijos neatitikę gydymo metodai (intravaginalinis dehidroepiandrosteronas (DHEA), makšties dilatatoriai, injekcijos į makštį) įtraukti į apžvalgą remiantis Šiaurės Amerikos menopauzės draugijos (16) bei sisteminėse apžvalgose (3,4) pateiktomis VVA gydymo rekomendacijomis, pridėjus papildomas paieškos frazes „Dehydroepiandrosterone“, „Vaginal wall injections“, „Vaginal dilators“, „Vaginal radiofrequency“. Atrinkti 2016–2024 metų laikotarpiu publikuoti klinikiniai tyrimai anglų kalba, kuriuose tiriamąją imtį sudaro pacientės, gydytos dėl VVA, aiškiai nurodyta vertinimo baigtis (*Vaginal Health Index (VHI)*, *Female Sexual Function Index (FSFI)*, *Vaginal Maturation Index (VMI)*, simptomų intensyvumo sumažėjimas pagal vizualinę analoginę skalę (VAS), histologiniai VVA požymiai). Dėl tyrimų, kuriuose aprašomas VVA gydymas būtent onkoginekologinėmis ligomis sirgusioms pacientėms, trūkumo, aptariant gydymo metodus, neveikiančius hormonų koncentracijos, buvo įtraukiamos ir publikacijos, kuriose buvo vertinamas efektas ir sveikoms pomenopauzinio amžiaus moterims.

Į gydymo metodų efektyvumo ir saugumo apžvalgą įtraukti 33 klinikiniai tyrimai (2016–2023 m.): 11 tyrimų, kuriuose aprašomas lazerinis gydymas (19–29), 5 – nehormoniniai lokalūs gydymo metodai (30–34), 4 – fitoestrogenai (35–38), 3 – gydymosi radiodažnio prietaisais (20,39,40), 3 – hialurono rūgšties ar trombocitais praturtintos plazmos injekcijos (41–43), 2 – vitaminai D ir E (44,45), 2 – oksitocino gelis (46,47), 1 – intravaginalinės tamoksifeno kapsulės (48), 1 – dubens dugno raumenų pratimai (49), 1 – makšties dilatatoriai (50). Klinikinių tyrimų duomenys apie tiriamąją populiaciją, tiriamųjų skaičių, gydymo metodą, režimą, VVA gydymo baigtis (VAS, VMI, VHI, FSFI, histologinius parametrus) buvo registruojami *MS Excel* lentelėse. Atrinktų tyrimų charakteristikos pateikiamos 2–6 prieduose.

Dėl duomenų apie metodo saugumą trūkumo į analizę buvo įtraukti 3 tyrimai, kuriuose aprašomas vietinių estrogenų preparatų (1 metaanalizė (51), 1 randomizuotas, placebo

kontroliuojamas klinikinis tyrimas (52), 1 retrospektyvinis kohortinis tyrimas (53), 1 randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių klinikinis tyrimas – DHEA (54), 1 metaanalizė – ospemifeno (55), 1 sisteminė apžvalga – intravaginalinių injekcijų (56) saugumas.

APTARIMAS

1. Etiopatogenezė

Estrogenų receptoriai yra makštyje, vulvoje, šlaplėje, šlapimo pūslės trikampyje (1). Reaguojant į hormonus šiose vietose palaikoma pastovi kraujotaka, audinių storis, raukšlėtumas, elastingumas bei makšties ir gimdos kaklelio liaukų sekrecija, užtikrinamas ląstelių brendimas ir proliferacija (1). Ekstraceliuliniame matrikse estrogenai stimuliuoja fibroblastų kolageno gamybą, kuris kartu su proteoglikanais suteikia audiniams elastingumo bei tvirtumo (7). Plonėjant makšties epiteliumi, audinys tampa labiau pažeidžiamas mechaninių dirgiklių – dėl lytinių santykių ar ginekologinių procedūrų gali lengvai atsirasti pakraujavimai, petechijos (1).

Normaliomis sąlygomis makšties audiniuose gausu glikogeno, kurį čia gyvenančios laktobakterijos verčia į pieno rūgštį, taip sudarydamos sau reikalingą rūgštinį pH nuo 3,5 iki 5,0. Tokia aplinka padeda išvengti makšties ir šlapimo takų infekcijų sukelėjų kolonizacijos (1). Kai trūksta estrogenų, glikogeno kiekis mažėja, todėl sumažėja ir laktobakterijų kiekis, sutrikdoma normali makšties rūgštinė terpė bei didėja infekcijų rizika (1,3,7).

Pacientės, sergančios onkoginekologinėmis ligomis, gauna sisteminę chemoterapiją, hormoninę, spindulinę ar chirurginę gydymą. Šio gydymo metu gali būti negrįžtamai pažeidžiamos ar pašalinamos kiaušidės, todėl atsiranda estrogenų trūkumas, pasireiškiantis ankstyva menopauze bei naujais ar suintensyvėjusiais VVA simptomais (7,3). Simptomų intensyvumas gali priklausyti ir nuo endogeninių estrogenų, sintetinių antinksčiuose ar riebaliniame audinyje, kiekio (3).

Krūtų navikų, kurie turi teigiamus hormonų (estrogenų ir/ar progesterono) receptorių, gydymui taikoma hormonų terapija (3,57). Jos pageidautinas poveikis, lemiantis gydymo efektyvumą, yra sumažėjusi cirkuliuojančių estrogenų koncentracija (3). Hormonų terapijai priskiriami selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai (SERM) bei aromatazių inhibitoriai (AI) (57). Aromatazių inhibitoriai dažniausiai skiriami pomenopauzinio amžiaus moterims (3,57). Šie preparatai inhibuoja fermentą, verčiantį androgenus į estrogenus, taip indukuodami ankstyvą menopauzę. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai – sausumo jausmas bei libido sumažėjimas (3). Tamoksifenas (TX) yra pirmiausia pasirinktinis vaistas premenopauzinio amžiaus moterų gydymui arba kai pomenopauzinio amžiaus moterims diagnozuojami mažos rizikos navikai (I stadijos) (57). Šis vaistas metabolizuojamas į endoksifeną, kuris veikia kaip estrogenų receptorių antagonistas,

tačiau turi agonistinį poveikį per alfa estrogenų receptorių, esančius makštyje. Dėl šio dvilypio poveikio gali padidėti sekrecija vulvoje ir makštyje bei sumažėti VVA rizika (3).

Chemoterapiniai vaistai veikia gonadotoksiškai – sukelia folikulų destruktiją ir kiaušidžių nepakankamumą (3,4). Faktoriai, susiję su dažnesniu amenorėjos išsivystymu gydymo metu, yra vyresnis amžius, teigiami hormonų, estrogenų, progesterono receptoriai, kombinuotas gydymas su tamoksifenu, antraciklino, taksano vartojimas (58).

Antrinę menopauzę patiria ir pacientės po chirurginių vėžio gydymo operacijų, kurių metu atliekama bilateralinė salpingo-ooforektomija. Ši operacija atliekama pacientėms, sergančioms endometrio ar kiaušidžių vėžiu, bei rekomenduojama kaip prevencinis metodas pacientėms su nustatyta BRCA 1 ar 2 mutacija (4).

Gimdos kaklelio, endometriumo, makšties vėžio ar mažojo dubens piktybinių navikų gydymui taikomos radioterapijos metu pasireiškia ne tik gonadotoksinis poveikis, bet sutrinka ir makšties jungiamojo audinio vaskuliarizacija bei inervacija (2,10). Radioterapija gali sukelti makšties gleivinės bei dubens jungiamųjų audinių fibrozę, elastozę bei ilginiui atsirandantį makšties sutrumpėjimą ir susiaurėjimą (2,10). Pirmieji pokyčiai atsiranda jau per pirmąją savaitę nuo radioterapijos pradžios ir toliau vystosi kaip lėtiniai makšties gleivinės pakitimai (59).

2. Epidemiologija

Literatūroje, kurioje bendrai vertinamas VVA dažnis tarp perimenopauzinio ir pomenopauzinio amžiaus moterų, jis svyruoja nuo 36,8 % iki 81,3 % (6,17,18). VVA rizikos veiksniai bendroje populiacijoje – amžius, menopauzės trukmė, vazomotorinių simptomų buvimas bei sėdimas gyvenimo būdas (17,18).

Tikrąją šios patologijos dažnį numatyti gali būti sunku dėl keleto veiksnių. Tyrimuose, vertinančiuose VVA paplitimą bendroje populiacijoje, neretai įtraukiamos menopauzės klinikų pacientės, kurios, tikėtina, dažniau skundžiasi VVA simptomais; taigi, rezultatai gali tiksliai neatspindėti bendros populiacijos (6). VVA dažnių palyginimą tarp tyrimų sunkina ir skirtingi diagnostikos kriterijai – vienuose tyrimuose užtenka subjektyvių pacientės skundų, kituose reikalingas objektyvus patvirtinimas, pH matavimas ar net makšties biopsijų vertinimas. Vis dėlto, tyrimuose, kuriuose yra kontrolinė sveikų moterų grupė, nustatoma, kad VVA reikšmingai dažniau pasireiškia onkoginekologines patologijas turėjusioms moterims (2,6,9). Tyrimų, aprašančių VVA paplitimą charakteristikos pateikiamos 1 priede, o dažnių palyginimas bei rizikos veiksniai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. VVA paplitimo ir rizikos veiksnių skirtingose moterų grupėse palyginimas

Populiacija	Autoriai, metai	VVA ir makšties pažeidimo dažnis (min-max, %)	Rizikos veiksniai
Pacientės menopauzėje (bendra populiacija)	Cagnacci et al., 2019; Palma et al., 2015; Palacios et al., 2018	36,8 - 81,3%	Vyresnis amžius (17) Menopauzėje, jos trukmė (17) Vazomotorinių simptomų buvimas (17) Sėdimas gyvenimo būdas (18) Gerybinė ar piktybinė krūties patologija (6)
Chemoterapija ar hormoninė terapija gydytos pacientės	Cook et al., 2017; Baumgart et al., 2011; Biglia et al., 2003	19 - 69,7%	Premenopauzinis amžius (lyginant su pomenopauziniu) (7) AI vartojimas (lyginant su TX) (9)
RT gydytos pacientės	Hofsjo et al., 2018; Morais Siqueira et al., 2022; Dias et al., 2018; Brand et al., 2006	30,7 - 91%	Amžius >50 m. (12) GKV (palyginus su EV) (10) GKV adenokarcinomos tipas (10) Kombinuotas chemoradioterapinis gydymas (10) Išorinė RT (2) Didelių dozių RT (2)

*VVA - vulvovaginalinė atrofija; AI - aromatazių inhibitoriai; TX - tamoksifenas; GKV - gimdos kaklelio vėžys; EV - endometrio vėžys;

2.1. VVA po vaistų sukeltos hipoestrogenemijos

Literatūroje, kurioje tirtos pacientės, gydytos AI, TX ar chemoterapija, VVA dažnis 19–69,7 % (8,9,60). Pacientėms, vartojančioms AI, VVA simptomai pasireiškia reikšmingai dažniau negu vartojančioms TX (57,6 % ir 32,4 % atitinkamai). Objektivos apžiūros metu joms taip pat dažniau nustatoma sunki VVA forma (33,3 % ir 5,95 % atitinkamai) (9). Mažesnis VVA paplitimas tarp TX vartojančių moterų gali būti aiškinamas agonistiniu TX poveikiu makšties epitelio estrogenų receptoriams (7,9). Jaunesnis AI gydomų pacienčių amžius taip pat gali turėti įtakos - publikacijoje lyginusioje premenopauzinio ir pomenopauzinio amžiaus pacientės – jaunesnėms VVA pasireiškė dažniau (42 % ir 19 % atitinkamai) (9).

2.2. VVA po radioterapijos

Literatūroje, kurioje nagrinėjamas VVA bei makšties stenozės atsiradimo dažnis po mažojo dubens RT, šių būklių paplitimas 30,7–91 % (2,11,12,59). Skirtumai tarp RT sukulto makšties pažeidimo dažnio bei sunkumo retrospektyvinėse studijose gali būti aiškinami skirtinga gydymo trukme vertinimo metu – vienoje publikacijoje po 6 mėnesių gydymo RT stenozė (daugiausiai vidutinio laipsnio) diagnozuota 79 % tiriamųjų, kitame tyrime, vertinant po 1,4 mėn. gydymo, nustatytas mažesnis (30,7 %) dažnis dominuojant lengvai formai (10,11). Vertinant prospektyviai makšties pažeidimas nustatomas vidutiniškai 9,6 mėn. nuo RT pabaigos, o anksčiausiai pakitimai stebėti praėjus 26 dienoms nuo paskutinės RT procedūros (12). Taigi, kadangi pakitimai vystosi palaipsniui, paplitimas didėja praėjus daugiau laiko nuo gydymo pabaigos (59).

Onkologinio susirgimo tipas taip pat gali turėti įtakos - makšties stenozė dažnesnė moterims, gydytoms RT dėl gimdos kaklelio vėžio negu gydytoms dėl endometrio vėžio (79 % ir 67 % atitinkamai). Šis skirtumas aiškinamas ankstyvesne endometrio vėžio diagnostika, mažiau agresyviu gydymo režimu bei mažesnėmis radiacijos dozėmis (10). Rizika atsirasti sunkesnei makšties stenozei tyrimuose siejama ir su amžiumi, didesniu negu 50 m. (12), kombinuotu chemoradioterapiniu gydymu, didesnėmis radiacijos dozėmis, išorine radioterapija, gimdos kaklelio adenokarcinoma (agresyvesnis histologinis tipas, reikalaujantis intensyvesnio gydymo režimo) (10).

3. Diagnostika

Įprastai VVA diagnozė susideda iš pacientės skundų, anamnezės įvertinimo ir išorinių lytinių organų bei makšties gleivinės apžiūros (3).

Pirmieji skundai dažniausiai yra susiję su sumažėjusia makšties liaukų sekrecija – atsiranda makšties sausumo pojūtis (64–100 %), dispareunija (54,5–77,6 %), deginimas (38,3–61,7 %), vulvos bei makšties niežulys (38,5–56,6 %), gali atsirasti ir pakraujavimas po lytinio akto, VVA padidina ir makšties infekcijų riziką (17,18,61). Dauguma pacienčių patiria lengvus ar vidutinio intensyvumo simptomus (40 % ir 43 % atitinkamai), o apie 17 % moterų susiduria su sunkia VVA forma (7).

Su šlapimo takais susiję simptomai dažniausiai pasireiškia kiek vėliau – atsiranda skubos poreikis šlapintis, dizurija (12,6–36,1 %) ar šlapimo takų infekcijos (6,17,18,61). Literatūroje, kurioje nagrinėjami VVA simptomai, ryšys tarp skundų, susijusių su šlapimo takais, ir VVA nevienareikšmis. Tyrimuose nustatoma, kad moterims, kurioms diagnozuota VVA, ar gavusioms KV gydymą hormonine terapija, šlapimo takų simptomai pasireiškia taip pat dažnai kaip ir sveikoms bendros populiacijos atitinkamo amžiaus moterims (8,9). Taigi, šlapimo takų simptomai nėra labai specifiški VVA.

Simptomų vertinimas yra pakankamai tikslus diagnostinis įrankis – apie 90 % moterų, kurios skundžiasi bent vienu VVA simptomu, ji yra patvirtinama ir objektyviai (61). Kita vertus, ne visos pacientės, kurioms stebimi objektyvūs VVA požymiai, skundžiasi simptomais - vienoje studijoje, bent vienu VVA simptomu skundėsi 34,9 % moterų, o VVA objektyvūs požymiai įvertinus *Papanicolaou* (PAP) tepinėlių ir/ar apžiūros metu stebėti 53,1 % pacienčių, nors simptomai reikšmingai dažniau pasireiškė, kai VVA buvo patvirtinta objektyviai (8).

Pacienčių skundams bei gydymo efektyvumui vertinti literatūroje naudojami klausimynai ar analoginės skalės, pagal kuriuos vertinamas simptomo sunkumas nuo 0 (jokių simptomų) iki 3 (labai intensyvūs simptomai), neretai naudojama ir dešimtbalė vizualinė analoginė skalė (VAS) (62).

Literatūroje subjektyvių simptomų vertinimui rekomenduojama naudoti *Vulvovaginal Symptoms Questionnaire* ar *Day-to-Day Impact of Vaginal Aging* klausimynus (63). *Vulvovaginal Symptoms Questionnaire* klausimynas apima VVA simptomus, emocijas, įtaką gyvenimo kokybei, lytinei funkcijai (64). *Day-to-Day Impact of Vaginal Aging* klausimynas vertina VVA simptomų poveikį kasdienei veiklai, emocinei sveikatai, lytinei funkcijai bei požiūriui į save bei savo kūną (65).

Seksualinės veiklos anamnezė taip pat aktuali – pacientėms nerekomenduojama vengti lytinių santykių, kadangi jie ilgainiui padeda palaikyti makšties epitelio vientisumą ir mikroflorą (1). Vienoje studijoje, kurioje tirtos pacientės po RT, nurodyta, kad seksualinės veiklos bei gimdymo natūraliais takais nebuvimas buvo susiję su didesniu makšties tūrio sumažėjimu (50).

Pacienčių seksualinės funkcijos vertinimui literatūroje naudojamas *Female Sexual Function Index* (FSFI), apimantis šešias sritis: malonumą, potraukį, lubrikaciją, skausmą, susijaudinimą bei orgazmą; patenkinamu įverčiu laikoma, kai surenkama >26,55 taškų (10,66).

Apžiūros metu gali būti stebimas sumažėjęs gaktos plaukuotumas, poodinių riebalų sluoksnio gaktos bei didžiųjų lytinių lūpų srityje sumažėjimas, lytinių lūpų, klitoriaus atrofija, hipopigmentuotos dėmės ant išorinių lytinių organų (1,3,6). Dažniausiai apžiūrint makštį matomi VVA požymiai – gleivinės sausumas (60,3–99%), sumažėjęs raukšlėtumas (54,5–92,1 %), gleivinės balkšvumas (47,4–90,7 %), gleivinės trapumas (15,7–71,9 %), petechijos (15,1–46,7 %) (17,18). Jei apžiūros metu nustatomi ryškūs uždegimo požymiai – eritema, leukorėja, padidėjusi vaskuliarizacija, kraujavimas, derėtų atmesti kitas patologijas – infekciją, deskvamacinį uždegiminį vaginitą, alergines reakcijas (6). Apie 10 % pacienčių, kurios skundžiasi VVA simptomais, objektyvi apžiūra gali būti normali. Tokiais atvejais rekomenduojama svarstyti apie gydymą, turint omenyje, kad VVA linkusi progresuoti ir simptomai galėjo pasireikšti dar prieš atsirandant matomiems pakitimams (6).

Makšties pH matavimas gali būti objektyvus VVA diagnostikos įrankis. VVA būdingas pH >5, prieš vertinimą svarbu atmesti infekciją (1,6).

Literatūroje diagnostikai ir gydymo efektyvumui vertinti skaičiuojamas *Vaginal Maturation Index* (VMI), rodantis audinių estrogenizaciją, vertinanant makšties daugiasluoksnio plokščiojo epitelio ląstelių kiekį *Papanicolaou* tepinėlyje. VVA būdinga padidėję parabazalinių ir tarpinių ląstelių bei sumažėję paviršinių ląstelių santykiniai kiekiai. Laikoma, kad makštis atrofiška, kai paviršinių ląstelių kiekis sudaro <5 % (6).

Objektyviam VVA sunkumo įvertinimui gali būti naudojamas ir *Vaginal Health Index* (VHI), kuris apima makšties elastingumą, sekrecijų, pH, petechijų makšties gleivinėje bei drėgnumo

vertinimą. Skaičiuojant šį indeksą, rezultatas gali variuoti nuo 5 iki 25; rezultatas, mažesnis negu 15, patvirtina VVA (62). VHI koreliuoja su makšties sausumo sunkumu bei FSFI balais (67).

Vulvos atrofijai nustatyti gali būti naudojamas *Vulvar Health Index*, kuriame balais vertinamas vulvos uždegimas, raumenyno susitraukimas, skausmingumas dedant skėtiklius bei epitelio vientisumas. Rezultatas varijuoja nuo 0 iki 24, didesnis negu 8 balas rodo vulvos atrofiją (62).

Aprašyti makšties pažeidimų sunkumą po RT, naudojama *Common Criteria for Adverse Events* skalė, kurioje sunkumas graduojamas lygiais. 0 reiškia simptomų nebuvimą, 1 – asimptominis / lengvas makšties susiaurėjimas ar sutrumpėjimas, 2 – makšties susiaurėjimas ar sutrumpėjimas, netrukdamas atlikti fizinio ištyrimo, 3 – makšties susiaurėjimas ar sutrumpėjimas, trukdantis seksualinei veiklai, naudoti tamponus, atlikti fizinį ištyrimą (10,11).

Rutiniškai neatliekamas, tačiau klinikiniuose tyrimuose naudojamas VVA nustatymo metodas – makšties biopsija. Šiuo būdu galima tiksliai nustatyti epitelio storį, dermos spenelių kiekį, aukštį bei plotį. Be to, atliekant imunohistocheminį dažymą bei morfometrinius matavimus, galima įvertinti audinio vaskuliarizaciją, įnervaciją, kolageno genų ekspresiją (59).

Nors skirtinguose tyrimuose naudojami nevienodi diagnostikos metodai, dalis tyrėjų sutinka, kad patvirtinti VVA diagnozę galima, kai įvykdomi šie trys kriterijai: (1) makšties pH >5 ir sumažėjęs VMI, (2) subjektyvus makšties sausumo jausmas ir / ar kiti subjektyvūs VVA simptomai, (3) bent vienas objektyvus VVA požymis (makšties gleivinės sausumas, balkšvumas, raukšlių sumažėjimas, trapumas ar petechijų buvimas) (17,18).

4. Pagalbos pacientėms galimybės

Įprastai VVA gydymo galimybės susideda iš nehormoninių lokalių, hormoninių lokalių ir sisteminių preparatų bei naujų gydymo metodų, kurie apima gydymą lazeriu ar radiodažnio bangas skleidžiančiais prietaisais (1). Literatūroje trūksta duomenų apie skirtingų gydymo metodų saugumą ir efektyvumą būtent onkoginekologinėmis ligomis sirgusioms moterims. Į gydymo efektyvumą vertinančius tyrimus onkoginekologines patologijas turėjusios pacientės dažniausiai nėra įtraukiamos. Išskirtinis dėmesys skiriamas tokioms pacientėms taikomo metodo saugumui – svarbu atsižvelgti į vėžio atsinaujinimo riziką. Dėl to būtent priklausomo nuo hormonų vėžio atvejais hormoniniai preparatai, kurie tinka natūraliai menopauzę patiriančioms pacientėms gydyti, gali būti vengti (62). Literatūroje pažymima, kad tik 39,8 % krūties vėžiu sirgusių pacienčių, kurioms nustatyta VVA, sulaukia gydymo (8), o studijose, kuriose buvo apklausti onkologai, 65–85 % jų teigia neturintys pakankamai žinių apie šios būklės gydymo metodus (7,13).

4.1. Nehormoniniai vietiniai preparatai

Pirmiausia pasirinktini nehormoniniai gydymo metodai. Šiai kategorijai priskiriami įvairūs drėkikliai ir lubrikantai, turintys hialurono rūgšties ar kitų gerai vandenį absorbuojančių medžiagų. Kiti gydymo metodai, turintys mažiau jų efektyvumą įrodančių tyrimų, – intravaginaliniai preparatai su vitaminais D ir E, fitoestrogenai (4).

Drėkinantys kremai ar geliai skiriami nuolatiniam vartojimui nepriklausomai nuo seksualinės veiklos (1,4). Dažniausiai rekomenduojamas lokalių nehormoninių preparatų vartojimo režimas – pirmąsias dvi savaites vartoti kasdien, toliau – 2–3 kartus per savaitę (30,31,33,34,45,68). Siekiant išvengti VVA progresavimo, infekcijų rizikos ir gleivinės sudirginimo, svarbu, kad drėkinančių preparatų pH ir osmoliariškumas būtų kuo panašesni į fiziologiškai esančius makštyje bei vengti preparatų, kuriuose yra potencialiai dirginančių medžiagų (parabenų ar chlorheksidino) (1,4). Nehormoninių metodų efektyvumą aprašančių publikacijų charakteristikos pateikiamos 2 priede.

Hialurono rūgštis – glikozaminoglikanams priklausantis nešakotas polimeras, kartu su kolagenu, elastinu, fibronektinu sudarantis didelę dalį ekstraceliulinio matrikso jungiamajame audinyje (4,15). Ji pasižymi didele geba prisijungti vandenį, todėl atlieka svarbų vaidmenį palaikant audinių elastingumą, vientisumą, plastiškumą (15). Mažos molekulinės masės HR pasižymi geru skvarbumu, o HR konjugavimas sulėtina jos skaidymą ir užtikrina ilgesnį poveikį (15). HR gali būti naudojama ir injekcijų forma (žr. „Injekcijos“). Be HR, literatūroje tyrinėjamos ir drėkinamosios priemonės, turinčios poliakrilo rūgšties, polikarbofilo, lipidų, pieno rūgšties, aloe vera ar ramunėlių (30–34). Šių tyrimų rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. HR alternatyvas aprašančių tyrimų rezultatai

Tyrimas (autorius, metai)	Intervencijos grupės, (režimas, tyrimo trukmė)	Simptomai	FSFI	VHI	VMI	NP	Išvados
Juliato et al., 2016	A (n=25) – poliakrilinės rūgšties gelis (prieš miegą 3 k./sav., 1 mėn.)	+	++	-	-	-	Drėkiklis su poliakriline r. buvo pranašesnis už lubrikantą gydant seksualinę disfunkciją pacientėms, gydytoms dėl KV.
	B (n=27) – lubrikantas (prieš lytinius santykius, 1 mėn.)	+	+	-	-	-	
Poordast et al., 2021	A (n= 30) – aloe vera kremas (1 k./d., 2 sav., paskui – 3 k./sav., 6 sav.)	+	-	+	+	Makšties išskyros (n=2)	Kremas su aloe vera buvo tiek pat efektyvus kaip estrogeno kremas, turėjo mažiau šalutinių reiškinių.
	B (n= 30) – estrogeno kremas (1 k./d., 2 sav., paskui – 3 k./sav., 6 sav.)	+	-	+	+	Deginimas po aplikacijos (n=6)	
Garcia de Arriba et al., 2022	A (n=80) – kremas su lipidais, pieno rūgštimi (kasdien, pagal poreikį, 43 d.)	+	-	+	-	lengvi-vidutiniai 37,9%	Drėkiklis su lipidais ir pieno r. buvo tiek pat efektyvus kaip estrogeno kremas, turėjo mažiau šalutinių reiškinių.
	B (n=71) – estriolio 0,1% kremas (2 k./sav., 43 d.)	+	-	++	-	lengvi-vidutiniai 54,1%	

Bosak et al., 2022	A (n=30) – ramunėlių 5% gelis (kasdien, pagal poreikį, 12 sav.)	-	++	-	-	Lokalus deginimas (n=2)	Ramunėlių gelis buvo tiek pat efektyvus gerinant FSFI kaip ir vietinis estrogenas.
	B (n=32) – konjuguoto estrogeno kremas (1 k./d., 2 sav., paskui – 3 k./sav., 12 sav.)	-	++	-	-	-	
	C (n=27) – placebo gelis (kasdien, pagal poreikį, 12 sav.)	-	+	-	-	Lokalus deginimas (n=1)	
Cagnacci et al., 2022	A (n=28) – gelis su polikarbofilu (2 k./sav, 30 d.)	+	+	+	++	Nebuvo	Gelis su polikarbofilu tiek pat efektyvus VVA gydymui kaip ir gelis su HR, labiau pagerino VMI.
	B (n=25) – gelis su HR, (2 k./sav, 30 d.)	+	+	+	X	Nebuvo	

* VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – Vaginal Health Index; VVA – vulvovaginalinė atrofija; ; FSFI – Female Sexual Function Index; HR – hialurono rūgštis; KV – krūties vėžys; NP – nepageidaujami poveikiai; + – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis; ++ – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis, reikšmingai didesnis negu kitoje grupėje; X – be efekto; „–“ – nevertinta.

Viename tyrime, įtraukusiame TX gydytas pacientes, poliakrilo rūgšties turintis gelis po mėnesio vartojimo turėjo tokį patį reikšmingai teigiamą efektą simptomams kaip ir lubrikantai silikono pagrindu, o lytinę funkciją (vertinant FSFI) pagerino labiau (30). Su polikarbofilo geliu atliktame tyrime jis buvo panašaus efektyvumo kaip ir HR gelis (lyginant simptomus, VHI, FSFI) (34). Vietinių drėkinančių preparatų efektas gali prilygti ir gydymui lokaliais hormoniniais preparatais – publikacijoje, lyginančioje 0,1% estriolio ir nehormoninį (su lipidais ir pieno rūgštimi) kremus, pastarasis taip pat efektyviai palengvino simptomus kaip ir estriolio preparatas bei reikšmingai padidino VHI (32). Yra publikacijų, kuriose nurodomas prilygintinas vietiniams estrogenams ramunėlių gelio efektas lytinei funkcijai (33) ar aloe vera gelio efektas simptomams, VHI, VMI (31).

Kitos tyrinėjamos medžiagos – vitaminai D ir E. Šių medžiagų efektyvumą aprašančių tyrimų rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Vitaminų D ir E efektyvumą aprašančių tyrimų rezultatai

Tyrimas (autorius, metai)	Intervencijos grupės (režimas, trukmė)	Simptomai	VMI	pH	NP	Išvados
Kamronrit hisorn et al., 2020	A (n=36) – vit. D2 (ergokalciferolio) kapsulės, (20 000 TV, 2 k./sav., 12 sav.)	+	+	+	Nebuvo	Peroralinis vit. D nebuvo efektyvesnis už placebo gydant VVA.
	B (n=32) – placebo kapsulės (2 k./sav., 12 sav.)	+	+	+	Nebuvo	
Keshavarzi et al., 2019	A (n= 32) – Vit. E žvakutė, (1 k./d., 8 sav.)	++	++	++	-	Vit. D ir E vietiniai preparatai efektyvūs gerinant simptomus, VMI, pH. Galima nehormoninė alternatyva moterims, gydytoms dėl KV.
	B (n= 32) – Vit. D žvakutė, (1 k./d., 8 sav.)	++	++	++	-	
	C (n= 32) – placebo žvakutė, (1 k./d., 8 sav.)	x	x	x	-	

* VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – Vaginal Health Index; VVA – vulvovaginalinė atrofija; HR – hialurono rūgštis; KV – krūties vėžys; NP – nepageidaujami poveikiai; + – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis; ++ – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis, reikšmingai didesnis negu kitoje grupėje; X – be efekto; „–“ – nevertinta.

Publikacijoje, kurioje lyginamas intravaginalinių vitaminų D ir E žvakučių efektyvumas su placebo, nurodoma, kad po 8 savaičių vartojimo kurso reikšmingai pagerėjo simptomai, padidėjo VMI ir sumažėjo pH (45). Tyrinėtas ir peroralinio vitamino D (20 000 TV, 2 k./sav., 12 sav.) poveikis VVA atrofijai, tačiau reikšmingo skirtumo tarp rezultatų vitamino D ir placebo grupėse lyginant simptomus, pH ir VMI nenustatyta (44).

Fitoestrogenai yra natūraliai iš augalų gaunamos nesteroidinės medžiagos, kurios jungiasi prie estrogenų receptorių, bet turi 100–1000 kartų silpnesnį poveikį bei pasižymi priešuždegiminiu, antioksidaciniu veikimu (4). Fitoestrogenų efektą VVA aprašančių tyrimų rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimų, kuriuose aprašomas fitoestrogenų efektas, rezultatai

Tyrimas (autorius, metai)	Intervencijos grupės (režimas, trukmė)	Simptomai	VHI	VMI	pH	Histologiniai parametrai	NP	Išvados
Warinsiruk et al., 2022	A (n=32) – P. mirifica 6% gelis (21 d. – kasdien, 7 d. pertrauka, 12 sav.)	+	+	++	-	-	Nebuvo. Endometro storis reikšmingai nepadidėjo	Fitoestrogeno gelis pagerino VMI bei padidino makšties arterijų kraujotaką, efektas simptomams bei VHI buvo panašus į placebo gelio.
	B(n=31) - placebo gelis (21 d. – kasdien, 7 d. pertrauka, 12 sav.)	+	+	+	-	-		
Ghorbani et al., 2021	A (n= 28) – Panax ginseng (fitoSERM) kapsulės (2 k./d., 4 sav.)	++	-	X	X	-	nemiga (n=1), širdies plakimas (n=1), karščio pylimas (n=2) -	FitoSERM turėjo reikšmingą teigiamą efektą VVA simptomams, bet ne objektyviems žymenims (pH, VMI).
	B (n= 30) – placebo kapsulės (2 k./d., 4 sav.)	+	-	X	X	-		
Lima et al., 2020	A (n=19) – Glycine Max. 5% gelis (1 k./d., 12 sav.)	-	-	-	-	Padidėjusi makšties vaskuliarizacija	-	Fitoestrogeno gelis skatina makšties neovaskuliarizaciją.
	B(n=22) – placebo gelis (1 k./d., 12 sav.)	-	-	-	-	-	-	
Sritonchai et al., 2020	A (n=25) – P. mirifica 5% gelis (2 sav. – kasdien, toliau – 3 k./sav., 12 sav.)	+	+	-	+	-	Nebuvo. Endometro storio, padidėjimo nenustatyta	Fitoestrogeno gelis tiek pat efektyvus gerinant pH ir VMI kaip placebo, neturi poveikio endometro storiui.
	B(n=27) – placebo gelis (2 sav. – kasdien, toliau – 3 k./sav., 12 sav.)	+	+	-	+	-		

* VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – Vaginal Health Index; VVA – vulvovaginalinė atrofija; ; FSFI – Female Sexual Function Index; NP – nepageidaujami poveikiai; fitoSERM – augalinės kilmės selektyvus estrogenų receptorių modulatorius; + – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis; ++ – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis, reikšmingai didesnis negu kitoje grupėje; X – be efekto; „–“ – nevertinta.

Tyrimuose, kurių metu atlikti makšties kraujotakos vertinimai naudojant ultragarsą ar atliekant mikrobiopsijas, nustatoma reikšmingai padidėjusi makšties kraujotaka po 12 savaičių vietinio fitoestrogeno vartojimo (36,37). Vis dėlto duomenys apie šių preparatų efektyvumą nevienareikšmiai – viename tyrime nurodyta, kad po 12 savaičių gydymo fitoestrogeno gelis efektas mažinant VVA simptomus prilygo placebo, kitame – simptomai reikšmingai sumažėjo fitoestrogeno grupėje (36,38). Kalbant apie objektyvius požymius, viename tyrime nurodyta, kad gydymo pabaigoje rastas reikšmingai didesnis VHI, palyginti su placebo grupe, o kitoje publikacijoje – šis pokytis buvo nereikšmingas (36,38). Lyginant pH, taip pat nestebėta reikšmingo skirtumo, nors viename tyrime nurodyta, kad rastas didesnis VMI vietinį fitoestrogeną vartojusioms moterims (36,38). Literatūroje taip pat tyrinėti augalinės kilmės selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai. Publikacijoje, kurioje aprašomos tokio augalinio preparato (Panax ginseng, 2 k./d., 4 sav.) kapsulės, nurodoma, kad gydymo pabaigoje VVA ir šlapimo takų simptomų intensyvumas sumažėjo, tačiau objektyvūs požymiai (VMI ir pH) reikšmingai nepakito lyginant su placebo (35).

Ankstyvas drėkinamųjų preparatų vartojimas gali būti naudingas ir VVA prevencijai (14,15). Tai ypač svarbu moterims, kurios gydomos RT – vienoje studijoje nurodoma, kad nuo radioterapinio gydymo pradžios vartojamos makšties žvakutės su HR, vitaminais A ir E reikšmingai sumažino ankstyvųjų VVA simptomų (sausumo, dispareunijos, uždegimo, skausmo) atsiradimą bei intensyvumą (14). Po 5 savaičių RT gydymo 90 % pacienčių, kasdien vartojusių HR, vitamino A ir E žvakutes, neturėjo simptomų (50 %) arba skundėsi lengvais simptomais (39,8 %), o kontrolinės grupės pacientės skundėsi vidutiniais (57,3 %) ar sunkiais (42,7 %) simptomais (14).

Pagrindiniai vietinių nehormoninių gydymo metodų privalumai – jie yra saugūs, lengvai vartojami bei neveikia hormonų koncentracijos. Tyrimuose rimto šalutinio poveikio nefiksuoja, dažniausiai būna lengvi nepageidaujami reiškiniai – dirginimas ar pagausėjusios išskyros (32–34,36). Be to, nehormoninės priemonės sukelia mažiau pašalinių reiškinių negu vietinio vartojimo estrogenų preparatai (31,32). Taigi, šie metodai gali būti alternatyva vietiniam ar sisteminiam gydymui estrogenais, kai šis yra vengtinas (32,36).

4.2. Injekcijos

Hialurono rūgštis gali būti vartojama viena ar su pridėtinėmis medžiagomis (kalcio hidroksiapatitais, mikrofragmentuotu riebaliniu audiniu, trombocitais praturtinta plazma (PRP), polinukleotidais) (56). Šio gydymo metodo efektas trunka apie 3–6 mėn. bei gali būti jaučiamas 1–2 mėn. nuo gydymo pradžios (56). Tyrimų, kuriuose aprašomas injekcijų efektyvumas, charakteristikos bei rezultatai pateikiami 3 priede ir 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimų, kuriuose aprašomas injekcijų efektyvumas, rezultatai

Tyrimas, metai	Intervencija, (režimas, tyrimo trukmė)	Simptomai	FSFI	VHI	Histologiniai parametrai	NP	Išvados
Hersant et al., 2018	Kombinuota HR ir PRP injekcija (1 procedūra, 6 mėn.)	-	-	+	-	Nebuvo	Kombinuotos PRP ir HR injekcijos 6 mėnesiams pagerino VHI bei seksualinę funkciją. Alternatyva KV pacientėms, kai gydymas hormoninėmis priemonėmis vengtinas.
Berreni et al., 2021	HR injekcija (1 procedūra, 8 sav.)	+	+	+	Be efekto makšties storiui, padidėjusi kolageno genų ekspresija	-	HR injekcija turėjo teigiamą poveikį simptomams, seksualinei funkcijai bei objektyviems VVA žymenims.
Saleh et al., 2022	PRP injekcijos, (2 kas mėn., 2 mėn.)	+	-	+	-	Nebuvo	PRP injekcijos sumažino VVA simptomus bei pagerino VHI.

* VHI – Vaginal Health Index; VVA – vulvovaginalinė atrofija; ; FSFI – Female Sexual Function Index; KV – krūties vėžys; NP – nepageidaujamas poveikis; HR – hialurono rūgštis; PRP – trombocitais praturtinta plazma; + – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis; „-“ – nevertinta.

HR ir PRP injekcijos turi teigiamą poveikį VHI (41–43), viename tyrime nurodyta, kad šis efektas kartu su teigiamu poveikiu simptomams ir FSFI išliko iki 6 mėn. po vienos injekcijos (42). Kitoje publikacijoje HR injekcija padidino kolageno genų ekspresiją makšties biopsijose, tačiau teigiamo efekto epitelio storiui praėjus 6 mėnesiams nenustatyta (42). PRP injekcijos, taikomos monoterapijai, taip pat sumažina VVA simptomus (43), tačiau, siekiant geresnio efekto, gali būti kombinuojamos su HR (41).

HR gelio injekcijos taip pat gali būti taikomos prieš RT procedūras siekiant sumažinti tiesiosios žarnos ar šlapimo pūslės pažeidimą. Viename tyrime nurodyta, kad prieš intravaginalinę brachiterapiją taikytos 10 ml hialurono injekcijos į rektovaginalinę ar vesikovaginalinę pertvaras reikšmingai sumažino šlapimo pūslei bei tiesiajai žarnai tenkančias radiacijos dozes (69).

HR injekcijų pranašumas prieš kitas lokalias priemones – minimalus šalutinis poveikis bei kur kas retesnis vartojimo režimas (šios injekcijos atliekamos kelis kartus per metus, o drėkinančius ar estrogenų kremus pacientės vartoja keletą kartų per savaitę) (41,43). Nors literatūroje minimas atvejis, kai po HR injekcijos įvyko plaučių arterijos trombembolija, sisteminėje apžvalgoje, vertinusioje injekcijų saugumą, kitų rimtų nepageidaujamų poveikių neminima (56).

4.3. Hormoninio gydymo metodai

Moterims, natūraliai patiriančioms VVA kaip menopauzės simptomą, gali būti skiriama pakaitinė hormonų terapija ar vietiniai estrogenų preparatai, kai kitos nehormoninio gydymo galimybės nepakankamos (16). Nors sisteminiai estrogenai yra efektyvus gydymo metodas, vietiniai nedidelių dozių estrogenų preparatai turėtų būti pasirenkami pirmiausia, jei gydymo taikiny yra tik VVA simptomai (16).

4.3.1. Sisteminė hormonų terapija

Skiriant gydymą pacientėms, sirgusioms priklausomu nuo hormonų vėžiu, sisteminių hormonų preparatų vengiama dėl ligos atsinaujinimo rizikos, netinkamos sąveikos su AI ar TX, todėl šiuo atveju tinkamesni yra vietinio gydymo metodai (7,62). Vadovaujantis Šiaurės Amerikos menopauzės draugijos rekomendacijomis, skirti sisteminių estrogenų preparatų moterims, anamnezėje turėjusioms priklausomą nuo hormonų vėžį, nerekomenduojama, nebent menopauzės simptomai yra labai sunkūs, išnaudoti visi kiti gydymo metodai ir tik pasitarus su onkologu (16). Pakaitinė terapija estrogenais susijusi su padidinta krūties vėžio, endometrio hiperplazijos ar vėžio rizika, todėl tokį gydymą pacientėms, jau gydytoms dėl krūties vėžio, onkologai skiria išskirtinai retai (apie 3,5 %) (7).

Kita vertus, gydymas sisteminiais estrogenų preparatais gali būti taikomas gimdos kaklelio vėžiu sirgusioms pacientėms po chemoradioterapinio gydymo. Literatūroje pažymima, kad sisteminė hormonų terapija taikoma 79 % pacienčių, gydytų dėl gimdos kaklelio navikų (2,59). Būtent šios pacientės gydymą tik lokaliais estrogenų preparatais gauna kur kas rečiau (apie 13–38 %) (2,59). Atsakas į VVA gydymą lokaliais estrogenų preparatais šioje pacienčių grupėje yra ribotas, nes hipoeestrogenemija nėra vienintelis mechanizmas, dėl kurio atsiranda VVA simptomai (59). Literatūroje pateikiama teorija, kad dėl RT sukeltos makšties sienelės fibrozės estrogenai iš sisteminės kraujotakos nepasiekia epitelio receptorių. Tokiu atveju lokaliūs preparatai galėtų būti naudingesni. Kadangi VVA po RT pabaigos vystosi palaipsniui, manoma, kad dar didesnė nauda būtų pradėjus gydymą iškart po radioterapijos, kol dar nespėjo išsivystyti lėtiniai makšties gleivinės pakitimai (59).

4.3.2. Vietinės hormoninės priemonės

Lokalūs estrogenų preparatai gali būti vartojami kremų, intravaginalinių žvakučių ar ovulių forma. Preparatų veiklioji medžiaga dažniausiai yra estradiolis, estriolis, konjuguoti estrogenai ar promestrienas (16,62). Geriausia preparato absorbcija ir poveikis pasiekiami juos dedant apatiniam makšties trečdalyje (16). Vartojimo režimas – dviejų savaitių kasdienis vartojimas, po kurio taikoma palaikomoji terapija vartojant 2–3 kartus per savaitę (62). Sisteminės absorbcijos rizika vartojant šiuos preparatus yra minimali, tačiau skirti gydymą lokaliais estrogenų preparatais moterims, gydomoms dėl priklausomo nuo estrogenų vėžio, Šiaurės Amerikos menopauzės draugija rekomenduoja tik tada, kai kiti lokalūs gydymo metodai neefektyvūs ir tik pasikonsultavus su onkologu, ypač pacientėms, gydomoms AI (16).

2017 m. Italijoje atliktoje onkologų apklausoje tik 15 % onkologų lokalius estrogenų preparatus laikė saugiais, o kitame panašiam tyrime, atliktame Australijoje 2021 m., šis apklaustųjų

skaičius kur kas didesnis – 77 % ir 90 %, atsižvelgiant į tai, ar vėžys buvo priklausomas nuo hormonų, ar ne (7,13). Patys onkologai tokį gydymą skiria gana retai – 24,2 % išrašo vietinį estrogeno preparatą pacientėms, sergančioms nuo hormonų priklausomu vėžiu, 7,5 % – jei vėžys nepriklausomas nuo hormonų (7). Daugelis apklaustųjų (71 %) įvardija būtent ligos atsinaujinimo riziką kaip pagrindinį veiksnį, lemiantį jų sprendimą neskirti lokalių estrogenų preparatų (7,13). Apie 41 % onkologų siunčia pacientės ginekologo konsultacijos dėl VVA gydymo, kaip pagrindinę tokio sprendimo priežastį nurodo per mažą žinių apie gydymo metodus kiekį (7). Taigi, patiems onkologams nuspręsti dėl gydymo vietiniais estrogenais gali būti problematiška dėl žinių apie realų šio metodo saugumą ir naujausias gydymo rekomendacijas trūkumo.

Literatūros, kurioje nagrinėjamas lokalių hormoninių preparatų saugumas dėl krūties vėžio gydytoms pacientėms, duomenys pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Tyrimų, kuriuose aprašomas vietinių estrogenų preparatų saugumas, duomenys

Autorius, metai	Tyrimo tipas	Populiacija	Imtis ir/ar įtrauktų tyrimų skaičius	Vertinimo intervalas	Tiriamos baigtys	Išvados
Pavlovic et al., 2019	Metaanalizė	KV pacientės, gydytos AI	11 studijų	0-12 sav.	FSH, LH, estradiolio koncentracijos	FSH, LH, estradiolio koncentracijos gydymo vietiniu estrogeno preparatu pabaigoje reikšmingai nepakito.
Sánchez-Rovira et al., 2020	Prospektyvinis, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	KV pacientės, gydomos AI	N = 61	0-12 sav.	FSH, LH, cirkuliuojančių estrogenų koncentracijos	FSH, LH, estradiolio, estriolio koncentracijos gydymo vietiniu estrogeno preparatu pabaigoje reikšmingai nepakito.
Le Ray et al., 2012	Retrospektyvinis, kohortinis	KV pacientės, gydytos TX ar AI	N = 13479	Praėjus vid. 4,2 (AI) ar 4,5 (TX) metams nuo KV gydymo pradžios	RR (rizikos santykis)	Vietinių estrogenų vartojimas nebuvo siejamas su padidinta KV atsinaujinimo rizika.

* KV – krūties vėžys; AI – aromatinių inhibitoriai; TX – tamoksifenas; FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas; LH – liuteinizuojantis hormonas; RR – *Risk Ratio* (liet. – rizikos santykis).

Literatūroje, kurioje vertinamos hormonų (FSH, LH, estradiolio) koncentracijos, nurodoma, kad pacientėms, gydytoms AI, vartojusioms vietinius estrogenų (estriolio, estradiolio) preparatus gydymo eigoje (12 sav.) reikšmingi hormonų koncentracijos svyravimai nepasireiškia arba būna po 3–8 savaitės praėinančiais pakitimais (51,52). Vienoje publikacijoje estriolio 0,005% kremas buvo skirtas AI vartojimo metu ir turėjo teigiamą efektą tiek simptomams, tiek objektyviems VVA požymiams (pH, VMI) nepaveikdamas hormonų koncentracijos (52). Retrospektyviniame kohortiniame tyrime, kuriame tirtos 13 479 moterys, gavusios gydymą TX ar AI padidėjusios vėžio atsinaujinimo rizikos, vartojusioms lokalius estrogenų preparatus, nenustatyta (53). Taigi, net pacientėms, sirgusioms priklausomu nuo hormonų vėžiu, kai kiti vietiniai gydymo metodai neefektyvūs, galima svarstyti pradėti gydymą vietiniais nedidelių dozių estrogenų preparatais (16,51,52).

4.4. Ospemifenas

Kitas VVA gydymo variantas yra selektyvus estrogenų receptorių modulatorius ospemifenas (1,16,62). Šis preparatas Europos vaistų agentūros patvirtintas vidutinės ir sunkios VVA gydymui pacientėms, kurioms lokali estrogenų terapija yra negalima ar neveiksminga (62). Ospemifenas skatina makšties epitelio proliferaciją bei turi mažą ar neutralų efektą kitiems estrogenų taikiniams (endometriui, kardiovaskulinei sistemai, krūties audiniui), todėl teoriškai galėtų būti tinkamas pacientėms su priklausomo nuo hormonų vėžio anamneze (1,62). Vis dėlto į vaisto kontraindikacijas įtraukta simptominė endometro hiperplazija, piktybiniai nuo hormonų priklausomi navikai bei aktyvi krūties karcinoma (62). Metaanalizėje, kurioje vertintas vaisto saugumas, 12 – 52 savaites ospemifeną vartojusioms pacientėms nustatytas endometro pastorėjimas, tačiau jis buvo nedidelis (iki 1 mm) ir kliniškai nereikšmingas. Per 52 savaitių laikotarpį endometro ar krūties vėžio atvejų nenustatyta (55). Be to, anot Europos vaistų agentūros, šio vaisto vartojimas, kai baigtas krūties vėžio gydymas, yra galimas atlikus kontrolinę mamogramą (62). Vis dėlto reikalingi papildomi tyrimai, patvirtinantys šio vaisto saugumą didelės vėžio rizikos populiacijose; taigi, šiais atvejais sprendimą dėl vaisto skyrimo rekomenduojama priimti multidisciplininėje komandoje (55).

4.5. Intravaginalinis dehidroepiandrosteronas

Dar vienas Šiaurės Amerikos menopauzės draugijos rekomenduojamas vaistas yra intravaginalinis dehidroepiandrosteronas (DHEA) (16,62). DHEA yra substratas intraląstelinei estrogenų bei androgenų sintezei. DHEA verčiamas į estrogenus ląstelės viduje, todėl išvengiama sisteminio estrogenų koncentracijos padidėjimo. Šis preparatas efektyviai sumažina makšties pH, padidina paviršinių makšties epitelio ląstelių kiekį bei malšina dispareunijos simptomus. DHEA neveikia endometro ląstelių, nes jose nėra fermento, verčiančio DHEA į estrogenus (62). Vienoje publikacijoje po 12 savaitių kasdienio vartojimo aktyvių lytinių hormonų (estrogenų bei testosterono) koncentracijos reikšmingai nepakito (54). Tyrimų, vertinančių saugumą būtent priklausomais nuo hormonų ginekologiniais vėžiais sergančių moterų populiacijoje, trūksta, todėl krūties vėžio anamnezė išlieka kontraindikacija šiam vaistui (62).

4.6. Intravaginalinės tamoksifeno kapsulės

Literatūroje aprašomos ir intravaginalinės tamoksifeno kapsulės. Vietinis TX minimaliai patenka į sisteminę kraujotaką bei nesukelia rimto šalutinio poveikio ar endometro pastorėjimo bent jau per trumpą gydymo laikotarpį (2 mėn.). 10–20 mg dozės reikšmingai mažina makšties pH, sausumą bei dispareuniją. Lokalus tamoksifenas dar yra pilotinių tyrimų fazėje – reikalingi detalesni tyrimai šio preparato saugumo bei efektyvios dozės patvirtinimui (48).

4.7. Oksitocino gelis

Dar viena medžiaga, aprašoma pastarųjų metų literatūroje, – vietinis oksitocinas. Oksitocinas, veikdamas receptorių makštyje, skatina ląstelių proliferaciją, stimuliuoja makšties kraujotaką ir medžiagų apykaitą. Vietinis oksitocinas neveikia estrogenų receptorių, taigi galėtų būti potenciali hormoninio gydymo alternatyva (46). Tyrimų, kuriuose aprašytas oksitocino efektyvumas, charakteristikos ir rezultatai pateikiami 4 priede ir 7 lentelėje.

7 lentelė. Tyrimų, kuriuose aprašomas oksitocino efektyvumas, rezultatai

Tyrimas, metai	Intervencijos grupės (režimas, tyrimo trukmė)	FSFI	VMI	pH	Histologiniai parametrai	NP	Išvados
Santos et al., 2022	A (n = 25) – oksitocino 300 TV gelis (2 sav. – 1 k./d., paskui – 3 k./sav., 90 d.)	+	-	-	Epitelio storis +	Neuvo	Oksitocino gelis tiek pat efektyvus gerinant FSFI kaip ir promestrieno kremas. Promestrienas efektyviau padidino epitelio storį.
	B (n = 26) – promestrieno gelis, 10 mg/g. (2 sav. – 1 k./d., paskui – 3 k./sav., 90 d.)	+	-	-	Epitelio storis ++		
Abedi et al., 2020	A (n=44) – oksitocino 400 TV gelis (1 k./d., 8 sav.)	+	+	+	-	-	Oksitocino gelis pagerina FSFI, VMI, pH, yra galima hormoninio gydymo alternatyva.
	B (n=42) – placebo gelis (1 k./d., 8 sav.)	-	-	-	-	-	

* VVA – vulvovaginalinė atrofija; VMI – Vaginal Maturation Index; FSFI – Female Sexual Function Index; NP – nepageidaujamas poveikis; + – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis; ++ – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis, reikšmingai didesnis negu kitoje grupėje; X – be efekto; „-“ – nevertinta.

Tyrinėjami 300–400 TV geliai, skiriami kasdieniam vartojimui ar keletą kartų per savaitę. Tyrimuose nurodomas teigiamas efektas FSFI, VMI, pH ir epitelio storiui 2–3 mėn. laikotarpiu (46,47). Vienoje publikacijoje 300 TV oksitocino gelio teigiamas efektas FSFI prilygo promestrieno kremui, o palyginus epitelio storį promestrieno kremas turėjo didesnę efektą (46). 90 dienų oksitocino vartojimo laikotarpiu šalutinių reiškinių nenustatyta (46).

Nors, preliminariais duomenimis, tai saugus ir efektyvus gydymo metodas, reikalingi tolimesni tyrimai vaisto dozei, saugumui ir efektyvumui patvirtinti (46). Pažymėtina, kad studijos atliktos tik sveikų moterų populiacijoje, moterys, turinčios onkoginekologinių patologijų, nebuvo įtrauktos; taigi, reikalingi tyrimai, vertinantys saugumą būtent šioje pacienčių grupėje (43,44).

4.8. Dilatatoriai, dubens dugno raumenų pratimai

Pacientėms po RT gali būti rekomenduojami makšties dilatatoriai (1). Pageidautinas jų poveikis – makšties ir aplinkinių audinių pratempimas, gylio ir pločio palaikymas, makšties kraujotakos užtikrinimas bei dubens dugno raumenų kontrolės pagerinimas. Gydymo režimo ir trukmės rekomendacijos varijuoja – pradėti naudoti rekomenduojama 2–3 kartus per savaitę ar net kasdien, po 1–3 minutes; ši trukmė svyruoja tarp 10–30 minučių (50). Pažymima, kad dažnesnis dilatatorių naudojimas turi didesnę naudą negu ilgesnė vieno panaudojimo trukmė. Pradėti naudoti dilatatorių rekomenduojama praėjus bent 4 savaitėms po gydymo pabaigos ir tęsti naudojimą iki 9–12 mėnesių, nors yra tyrimų, rodančių, kad ilgesnis dilatatorių naudojimas gali dar labiau sumažinti

makšties stenozės progresavimą (70). Publikacijoje, kurioje lyginamas lubrikantų, vietinių estrogenų, testosterono ir makšties dilatatorių efektyvumas, 12 mėnesių gydymo laikotarpiu pacientėms, kurios naudojos tik dilatatoriais, nustatytas reikšmingai mažesnis makšties stenozės dažnis bei sunkumas (50). Taigi, gydymo metodai, kurie taikomi pacientėms po chemoterapinio ar hormoninio gydymo, gali būti ne tokie efektyvūs pacientėms po radioterapijos.

Literatūroje aprašomi ir dubens dugno raumenis stiprinantys pratimai. Vienoje kohortinėje studijoje pacientėms, kurios 12 sav., 5 k./sav. atliko dubens dugno raumenis stiprinančius pratimus, nustatytas teigiamas atsakas VVA, šlapimo nelaikymo simptomams bei objektyviems kriterijams (makšties išskyros, epitelio storis, gleivinės spalva) (49). Šie teigiami pokyčiai nustatyti ir moterims, kurioms jau taikyta hormonų terapija. Taigi, dubens raumenis stiprinantys pratimai gali būti taikomi ir kaip papildoma priemonė (49).

4.9. Gydymas lazeriu

Pastaraisiais metais populiarėjanti VVA gydymo galimybė – terapija lazeriu. Dažniausiai naudojami frakcionuoti mikroabliaciniai anglies dioksido (CO₂) lazeriai, neabliaciniai fototerminiai *Erbium YAG* lazeriai. Jie veikia padidindami makšties jungiamojo audinio temperatūrą iki +40 °C taip skatindami revaskuliarizaciją, kolagenogenezę, epitelio remodeliaciją, aktyvuoja augimo faktorius. Dėl šio poveikio atstatomas makšties elastingumas bei gleivinės drėgmė (1,62). Gydymo režimas – trys pirmosios procedūros, tarp kurių rekomenduojamos 30–40 dienų pertraukos. Baigus pirminį procedūrų ciklą, palaikomajam gydymui rekomenduojama viena procedūra per metus (62). Toliau pateikiamos lentelės, kuriose nurodytos tyrimų, aprašančių lazerinio gydymo (LG) efektyvumą, rezultatai (8 lentelė), tyrimų charakteristikos pateikiamos 5 priede.

8 lentelė. Tyrimų, kuriuose aprašomas lazerinio gydymo efektyvumas, rezultatai

Tyrimas (autorius, metai)	Intervencijos grupės, (režimas, tyrimo trukmė)	Simptomai	FSFI	VHI	VMI	Histologiniai parametrai	NP	Išvados
Gold et al., 2022	A (n=22) – Erbium YAG lazeris (2 procedūros, kas mėn., 3 mėn.)	+	-	+	-	-	Nebuvo	LG buvo saugus bei tiek pat efektyvus kaip ir HR gelis.
	B (n=21) – lokalūs preparatai su HR (pirmas 10 d. – 1k/d., paskui – kas 3 d., 3 mėn.)	+	-	+	-	-	Nebuvo	
Fernandes et al., 2023	A (n=23) – CO ₂ lazeris (3 procedūros, kas mėn., 4 mėn.)	+	-	-	-	Be efekto epitelio storiui, vaskuliarizacij ai	Rimtų nestebėta	RD ir LG buvo saugūs ir tiek pat efektyvūs kaip gydymas vietiniu promestrienu.
	B (n=21) – RD (3 procedūros kas mėn., 4 mėn.)	+	-	-	-			

	C (n=26) – promestrieno kremas (3 k./sav., 4 mėn.)	+	-	-	-			
Quick et al., 2020	A (n=10) – CO2 lazeris (3 procedūros, kas mėn., 3 mėn.)	X	+	-	-	-	Nebuvo	LG efektyviai pagerina lytinę funkciją, yra tinkamas metodas moterims, gydytoms dėl KV.
	B (n=8) – placebo lazeris (3 procedūros, kas mėn., 3 mėn.)	X	X	-	-			
Fidecicchi et al., 2022	A (n=34) – YAG lazeris, (3 procedūros, kas mėn., 3 mėn.)	+	-	-	-	-	Praeinantis šilumos jausmas procedūros metu, kelias dienas varginančios išskyros	LG sumažino dispareuniją. Papildomo režimo makšties prieangiui naudojimas gali pagerinti gydymo rezultatus.
	B (n=34) – YAG lazeris + režimas prieangiui (3 procedūros, kas mėn., 3 mėn.)	++	-	-	-	-		
Salvatore et al., 2021	A (n=28) – CO2 lazeris (3 procedūros, kas mėn., 4 mėn.)	++	++	-	-	-	Visoms pacientėms dirginimas procedūros metu	LG sumažino VVA simptomus bei pagerino lytinę funkciją.
	B (n=30) – placebo lazeris (3 procedūros, kas mėn., 4 mėn.)	X	X	-	-	-	X	
Politano et al., 2019	A (n=24) – CO2 lazeris (3 procedūros, kas mėn., 14 sav.)	-	X	++	++	-	Nebuvo	LG buvo pranašesnis už promestrieno kremą ir lubrikantus gerinant VVA rodiklius.
	B (n=24) – promestrieno kremas (3 k./sav., 14 sav.)	-	X	+	+	-		
	C (n=24) – lubrikantas (prieš lytinius santykius, 14 sav.)	-	++	X	X	-		
Paraiso et al., 2020	A (n=30) – CO2 lazeris (3 procedūros, kas 6 sav., 6 mėn.)	+	+	-	X	-	skausmas (n=1), pakraujavimas (n=1), išskyros, (n=1), ŠTI (n=1)	LG saugus ir panašaus efektyvumo kaip estrogeno kremas gerinant VVA simptomus ir FSFI.
	B (n=32) – estrogeno kremas (2 sav. 1 k./d., toliau – 2 k./sav., 6 mėn.)	+	+	-	++	-	pakraujavimas (n=2), krūtų jautrumas (n=1), migrena (n=1), pilvo skausmas (n=1)	
Li et al., 2023	A (n=22) – CO2 lazeris (3 procedūros, kas 4–8 sav., 6 mėn.)	-	-	-	-	X	-	LG nesukelia kliniškai reikšmingo teigiamo histologinio atsako.
	B (n=24) – placebo lazeris, (3 procedūros, kas 4–8 sav., 6 mėn.)	-	-	-	-	X		
Cruff et al., 2021	A (n=11) – CO2 lazeris, (3 procedūros, kas 6 sav., 6 mėn.)	+	+	+	-	-	Nebuvo	LG buvo tiek pat efektyvus kaip ir placebo.
	B (n=12) – placebo lazeris (3 procedūros, kas 6 sav., 6 mėn.)	+	+	+	-	-	Nebuvo	
Page et al., 2022	A (n=28) – CO2 lazeris (3 procedūros, kas mėn., 18 mėn.)	+	+	X	-	-	Rimtų nebuvo. Abejose grupėse - lengvas pakraujavimas, patepliojimas.	LG be ilgalaikio efekto, jo trumpalaikis efektas prilygo placebo. Dauguma moterų pageidavo papildomo gydymo.
	B (n=29) – placebo lazeris (3 procedūros, kas mėn., 18 mėn.)	+	+	X	-	-		
Mension et al., 2023	A (n=35) – CO2 lazeris (5 procedūros kas mėn., 6 mėn.)	+	+	+	+	-	Lengvi 45,7 %, vidutiniai – 11,4%	LG buvo saugus, tačiau jo teigiamas efektas nesiskyrė nuo placebo.
	B (n=37) – placebo lazeris (5 procedūros, kas mėn., 6 mėn.)	+	+	+	+	-	Lengvi 29,7 %, vidutiniai 13,5 %	

*VVA – vulvovaginalinė atrofija; VAS – vizualinė analoginė skalė; VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – Vaginal Health Index; FSFI – Female Sexual Function Index; HR – hialurono rūgštis; RD – radiodažnis; LG – lazerinis gydymas; KV – krūties vėžys; + – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis; ++ – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis, reikšmingai didesnis negu kitoje grupėje; X – be efekto; „-“ – nevertinta.

Literatūroje pateikiami duomenys apie šio metodo efektyvumą nevienareikšmiai. Tyrimuose, kuriuose lygintas anglies dioksido lazerio poveikis dispareunijai ar sausumui su kontroline grupe, gavusia gydymą placebo lazeriu, nurodoma, kad tarp placebo ir lazerio grupių po 3–6 mėnesių gydymo nestebėta reikšmingo simptomų skirtumo (21,25,27). Kita vertus, yra tyrimų, kuriuose nurodoma, kad lazerinio gydymo poveikis simptomams ne tik reikšmingai didesnis negu placebo (28), bet ir prilygsta gydymui HR (19) ar estrogenų preparatais (20,23,24). Efektyvumą gali lemti ir gydymo protokolas – vienoje studijoje nurodoma, kad teigiamas efektas dispareunijai buvo reikšmingai didesnis papildomai taikant specialų protokolą makšties prieangiu (22).

Dvejopi duomenys pateikiami ir tyrimuose, kuriuose vertinti objektyvūs žymenys, – vieni tyrimai rodo, kad lazerinis gydymas neturi efekto VHI (26) ar turi prilygintiną placebo (25), kiti – kad yra panašaus efektyvumo kaip gydymas HR (19) ar estrogenų preparatais (23).

Panašūs rezultatai nurodomi ir tyrimuose, vertinančiuose VMI, – vienuose tyrimuose teigiama, kad LG neturi efekto (24) ar prilygsta placebo (27), kituose – kad yra pranašesnis net už vietinius estrogenų preparatus (23).

Vertinant lytinę funkciją (FSFI), vienuose tyrimuose nurodomas reikšmingas jos pagerėjimas, palyginti su placebo (21,28) ar net su estrogenų preparatais (24), kituose – LG neturi efekto FSFI arba poveikis prilygsta placebo (23,25–27).

Tyrimuose, kuriuose vertintos makšties biopsijos, teigiamo atsako epitelio storiui, makšties vaskuliarizacijai ar kitiems histologiniams parametrams nenustatyta (20,29).

Kontraindikacijos LG yra besitęsiantis ginekologinis kraujavimas ar infekcija, nėštumas, didelio laipsnio lytinių organų iškritimas (66). Šalutinis poveikis po procedūrų būna retai bei yra lengvas – diskomfortas tarpvietės srityje, pakraujavimas procedūros dieną, išskyros (20,22,24,26–28,66). Literatūroje, kurioje vertintas LG saugumas onkoginekologinėmis ligomis sirgusioms pacientėms, rimto šalutinio poveikio taip pat nedokumentuojama, taigi, galima daryti prielaidą, kad tai pakankamai saugus gydymo metodas (19–22,27).

Nors yra tyrimų, kuriuose nepatvirtinamas LG efektas (25–27,29), daugumoje tyrimų pažymimas teigiamas atsakas bent vienai VVA baigčiai (19–24,28). Kita vertus, imtys tyrimuose gan nedidelės ir atsakas tirtas po 3–6 mėnesių; taigi, reikalingi didesnių imčių bei ilgesnės trukmės tyrimai šio metodo ilgalaikiam efektui patvirtinti (19,23–25,27,28). Studijose, kuriose nerandama LG

teigiamo efekto pomenopauzinio amžiaus moterims, pažymima, kad tai galėtų būti vienas iš variantų jaunesnio amžiaus pacientėms, kurios patiria jatrogeninę menopauzę ir kurių gydymas estrogenais vengtinas (26).

4.10. Radiodažnio prietaisai

Literatūroje minimi radiodažnio (RD) prietaisai yra transkutaninis temperatūra kontroliuojamas radiodažnis (*angl.* transcutaneous temperature-controlled radiofrequency) bei nedidelės energijos dinaminis kvadripoliarinis radiodažnis (*angl.* low-energy dynamic quadripolar radiofrequency). Pageidautinas poveikis išgaunamas skatinant remodeliaciją makšties ir vulvos audiniuose (62). RD efektyvumą, aprašančių tyrimų charakteristikos ir rezultatai pateikiami 6 priede ir 9 lentelėje.

9 lentelė. Tyrimų, kuriuose aprašomas radiodažnio efektyvumas, rezultatai

Autorius, metai	Intervencija, grupės, (režimas, tyrimo trukmė)	Simptomai	FSFI	VHI	VMI	Histologiniai parametrai	NP	Išvados
Fernandes et al., 2023	A (n=23) – CO2 lazeris (3 procedūros kas mėn., 4 mėn.)	+	-	-	-	X	Rimtų nebuvo	RD ar LG buvo saugus bei tiek pat efektyvus kaip gydymas vietiniu promestrienu.
	B (n=21) – RD (3 procedūros, kas mėn., 4 mėn.)	+	-	-	-	X		
	C (n=26) – promestrieno kremas (3 k./sav., 3 mėn., 4 mėn.)	+	-	-	-	X		
Sarmiento et al., 2023	A (n= 40) – microabliacinis frakcinis RD (3 procedūros, kas mėn., 90 d.)	-	++	+	+	-	Praeinantys per 3–5 d. deginimas, paraudimas, skausmas, dirginimas	Radiodažnio efektas gydanč VVA prilygo estradiolio kremui.
	B (n= 40) – estradiolio kremas (2 k./sav., 3 mėn., 90 d.)	-	+	+	++	-	Rimtų nebuvo	
	C (n= 40) – kontrolinė grupė	-	X	X	X	-	X	
Kolczewski et al., 2022	Atliktos HR injekcijos vulvos srityje (4 RD procedūros, kas 3–4 dienas, 3 mėn.)	+	+	+	-	-	-	RD procedūros kombinuotos su HR injekcija turėjo teigiamą efektą VVA klinikiniais ir histologiniams žymenims.

*VVA – vulvovaginalinė atrofija; VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – Vaginal Health Index; FSFI – Female Sexual Function Index; HR – hialurono rūgštis, RD – radiodažnis; LG – lazerinis gydymas; + – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis; ++ – teigiamas efektas, palyginti su bazinėmis vertėmis, reikšmingai didesnis negu kitoje grupėje; X – be efekto; „-“ – nevertinta.

Yra tyrimų, rodančių RD teigiamą efektą praėjus 3–4 mėn. nuo gydymo pradžios subjektyviems VVA simptomams (20) bei lytinei funkcijai, vertinant pagal FSFI (39). Kalbant apie objektyvius žymenis, viename tyrime nurodomas reikšmingas VHI padidėjimas, kuris buvo

prilygintinas gydymą estradiolio kremu gavusioms pacientėms (39). Tame pačiame tyrime RD grupėje nustatytas ir didesnis VMI, nors vietinio estradiolio grupėje jis buvo reikšmingai didesnis (39). Šis metodas gali būti derinamas ir su kitomis gydymo priemonėmis – vienoje publikacijoje aprašomos 4 RD procedūros, atliktos su 3–4 dienų pertraukomis, kombinuotos su viena HR injekcija į didžiąsias lytines lūpas. Praėjus 3 mėnesiams nuo gydymo pradžios stebėtas teigiamas atsakas FSFI, simptomams, VHI (40).

Po RD procedūrų pasireiškia minimalus šalutinis poveikis: per 3–5 dienas praeinantis deginimas, paraudimas, skausmas, dirginimas (20,39).

IŠVADOS

- 1) Vulvovaginalinė atrofija išsivysto dėl vaistų ar chirurginio gydymo sukeltos jatrogeninės menopauzės ar radioterapijos poveikio į makšties gleivinę.
- 2) Paplitimas svyruoja 19–91%, išskiriami rizikos veiksniai – vyresnis amžius, kombinuotas gydymas, išorinė radioterapija, didesnės radioterapijos dozės, aromatazių inhibitorių vartojimas.
- 3) Siūlomi diagnostikos kriterijai: 1) makšties pH >5 ir sumažėjęs makšties subrendimo indeksas 2) subjektyvus makšties sausumo jausmas ir/ar kiti subjektyvūs simptomai, 3) bent vienas objektyvus požymis (gleivinės sausumas, balkšvumas, trapumas, sumažėjęs raukšlėtumas, petechijos).
- 4) Gydymas pakopinis. Mažų koncentracijų estrogenų preparatai saugūs, nedidina priklausomo nuo hormonų vėžio atsinaujinimo rizikos. Ankstyvas vietinių preparatų vartojimas turi prevencinės naudos radioterapija gydytoms pacientėms.
- 5) Gydymas lazeriu, radiodažniu, hialurono rūgšties ar trombocitais praturtintos plazmos injekcijomis yra saugus, pasižymi minimaliais šalutiniais reiškiniais. Daugumoje tyrimų nurodomas teigiamas efektas bent vienai vulvovaginalinės atrofijos baigčiai. Didesnis teigiamas atsakas išgaunamas naudojant šių metodų kombinacijas. Kitos preliminariais duomenimis efektyvios alternatyvos gydymui estrogenais – oksitocino gelis, intravaginalinės tamoksifeno kapsulės.

ŠALTINIAI

1. Bleibel B, Nguyen H. Vaginal Atrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559297/>

2. Hofsjö A, Bohm-Starke N, Blomgren B, Jähren H, Steineck G, Bergmark K. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors. *Acta Oncol* [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2023 Jun 17];56(5):661–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1275778>
3. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic Vaginitis in Breast Cancer Survivors: A Difficult Survivorship Issue. *J Pers Med* [Internet]. 2015 Mar 25 [cited 2023 Jun 11];5(2):50–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493485/>
4. Merlino L, D'Ovidio G, Matys V, Piccioni MG, Porpora MG, Senatori R, et al. Therapeutic Choices for Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Update. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 Apr 6 [cited 2023 Jun 13];16(4):550. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10142093/>
5. Portman DJ, Gass MLS, Panel on behalf of the VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause* [Internet]. 2014 Oct [cited 2023 Jun 17];21(10):1063. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2014/10000/Genitourinary_syndrome_of_menopause__new.6.aspx
6. Palacios S. Assessing symptomatic vulvar, vaginal, and lower urinary tract atrophy. *Climacteric* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2023 Oct 3];22(4):348–51. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2019.1600499>
7. Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, Robba E, et al. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Jun 10];17(8):611–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820917300952>
8. Cook E, Sutherland E, Baum G, Schover L, Newman L. Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause. *Menopause N Y N* [Internet]. 2017 Dec [cited 2023 Oct 17];24(12):1360–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709152/>
9. Baumgart J, Nilsson K, Stavreus-Evers A, Kask K, Villman K, Lindman H, et al. Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Oct 19];204(1):26.e1-26.e7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937810010380>
10. de Moraes Siqueira T, Derchain S, Juliato CRT, Pinto E Silva MP, Machado HC, Brito LGO. Vaginal stenosis in women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study of vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life. *Int Urogynecology J*. 2022 Mar;33(3):637–49.
11. Dias M, Custódio LL, Bragante KC, Patrício JJS, Roussenq SC, Zomkowski K, et al. 665 Prevalence of Vaginal Stenosis in the Physical Therapy Evaluation After High Dose Rate Brachytherapy at a Referral Center in Southern Brazil. *J Sex Med* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Nov 30];15(Supplement_3):S383. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.04.573>
12. Brand AH, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* [Internet]. 2006;16(1):288–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16445647/>

13. Pearson A, Dhillon HM, Kiely BE. Genitourinary symptoms in women with breast cancer: what do oncology health professionals think and do about them? *Breast Cancer* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Oct 12];28(6):1243–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01260-x>
14. Delia P, Sansotta G, Pontoriero A, Iati G, De Salvo S, Pisana M, et al. Clinical Evaluation of Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid-Based Treatment on Onset of Acute Side Effects in Women Receiving Adjuvant Radiotherapy after Cervical Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2024 Mar 7];42(4):212–8. Available from: <https://doi.org/10.1159/000496036>
15. Nappi RE, Martella S, Albani F, Cassani C, Martini E, Landoni F. Hyaluronic Acid: A Valid Therapeutic Option for Early Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Cancer Survivors? *Healthcare* [Internet]. 2022 Aug 13 [cited 2023 Jun 17];10(8):1528. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9408661/>
16. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Oct 2];29(7):767. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2022/07000/the_2022_hormone_therapy_position_statement_of_the.4.aspx
17. Cagnacci A, Xholli A, Sclauzero M, Venier M, Palma F, Gambacciani M. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2023 Dec 11];22(1):85–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1529748>
18. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Dec 12];83:40–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512215300517>
19. Gold D, Nicolay L, Avian A, Greimel E, Balic M, Pristauz-Telsnigg G, et al. Vaginal laser therapy versus hyaluronic acid suppositories for women with symptoms of urogenital atrophy after treatment for breast cancer: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2023 Jan;167:1–7.
20. Fernandes MFR, Bianchi-Ferraro AMH de M, Sartori MGF, Jármy Di Bella ZIK de, Cantarelli GC, Dedonatto C, et al. CO₂ laser, radiofrequency, and promestriene in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: a histomorphometric evaluation of the vulvar vestibule. *Menopause N Y N*. 2023 Dec 1;30(12):1213–20.
21. Quick AM, Dockter T, Le-Rademacher J, Salani R, Hudson C, Hundley A, et al. Pilot study of fractional CO₂ laser therapy for genitourinary syndrome of menopause in gynecologic cancer survivors. *Maturitas*. 2021 Feb;144:37–44.
22. Fidecicchi T, Gaspar A, Gambacciani M. Superficial dyspareunia treatment with hyperstacking of erbium:yttrium-aluminum-garnet SMOOTH laser: a short-term, pilot study in breast cancer survivors. *Menopause N Y N*. 2023 Feb 1;30(2):174–8.
23. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause* [Internet]. 2019 Aug [cited 2024 Feb 23];26(8):833. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2019/08000/fractional_co2_laser_versus_promestriene_and.6.aspx

24. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause* [Internet]. 2020 Jan [cited 2024 Feb 23];27(1):50. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2020/01000/a_randomized_clinical_trial_comparing_vaginal.9.aspx
25. Cruff J, Khandwala S. A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Sex Med*. 2021 Apr;18(4):761–9.
26. Page AS, Verbakel JY, Verhaeghe J, Latul YP, Housmans S, Deprest J. Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: A randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jan 23];130(3):312–9. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17335>
27. Mension E, Alonso I, Anglès-Acedo S, Ros C, Otero J, Villarino Á, et al. Effect of Fractional Carbon Dioxide vs Sham Laser on Sexual Function in Survivors of Breast Cancer Receiving Aromatase Inhibitors for Genitourinary Syndrome of Menopause. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 Feb 10 [cited 2024 Jan 17];6(2):e2255697. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9918877/>
28. Salvatore S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Pantaleo G, Candiani M, et al. CO2 laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. *Climacteric* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2024 Feb 22];24(2):187–93. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1829584>
29. Li FG, Fuchs T, Deans R, McCormack L, Nesbitt-Hawes E, Abbott J, et al. Vaginal epithelial histology before and after fractional CO2 laser in postmenopausal women: a double-blind, sham-controlled randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Feb 22];229(3):278.e1-278.e9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937823003125>
30. Juliato PT, Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Juliato CRT, Mazzola PG. Can polyacrylic acid treat sexual dysfunction in women with breast cancer receiving tamoxifen? *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2017 Feb;20(1):62–6.
31. Poordast T, Ghaedian L, Ghaedian L, Najib FS, Alipour S, Hosseinzadeh M, et al. Aloe Vera; A new treatment for atrophic vaginitis, A randomized double-blinded controlled trial. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2021 Apr 24 [cited 2024 Feb 21];270:113760. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874120336485>
32. Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, May TW, Masur C, Stute P. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PLoS ONE* [Internet]. 2022 May 12 [cited 2024 Feb 20];17(5):e0266633. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9098008/>
33. Bosak Z, Iravani M, Moghimipour E, Haghighizadeh M hosein, Jelodarian P. Effect of Chamomile Vaginal Gel on the Sexual Function in Postmenopausal Women: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Sex Med* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Feb 21];19(6):983–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.03.536>

34. Cagnacci A, Barattini DF, Casolati E, Pecoroni A, Mangrella M, Patrascu LC. Polycarbophil vaginal moisturizing gel versus hyaluronic acid gel in women affected by vaginal dryness in late menopausal transition: A prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Feb 20];270:239–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211522000306>
35. Ghorbani Z, Mirghafourvand M, Farshbaf Khalili A, Javadzadeh Y, Shakouri SK, Dastranj Tabrizi A. The Effect of Panax ginseng on Genitourinary Syndrome in Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Complement Med Res* [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2024 Feb 20];28(5):419–26. Available from: <https://doi.org/10.1159/000514944>
36. Warinsiriruk P, Tantitham C, Cherdshewasart W, Shobeiri SA, Manonai J. Effects of *Pueraria mirifica* on vaginal artery vascularization in postmenopausal women with genitourinary syndrome of menopause. *Maturitas* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jan 30];160:4–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512222000172>
37. Lima SMRR, Honorato JV, Silva MALG. Glycine Max (L.) Merr isoflavone gel improves vaginal vascularization in postmenopausal women. *Climacteric* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2024 Feb 20];23(5):505–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1752172>
38. Sritonchai C, Manonai J, Sophonsritsuk A, Cherdshewasart W. Comparison of the effects of *Pueraria mirifica* gel and of placebo gel on the vaginal microenvironment of postmenopausal women with Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). *Maturitas* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Feb 20];140:49–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512220302942>
39. Sarmiento ACA, Fernandes FS, Maia RR, de Araújo Santos Camargo JD, de Oliveira Crispim JC, Eleutério Júnior J, et al. Microablative fractional radiofrequency for sexual dysfunction and vaginal Trophism: A randomized clinical trial. *Clinics* [Internet]. 2023 Oct 13 [cited 2024 Feb 6];78:100293. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10589764/>
40. Kolczewski P, Parafiniuk M, Zawodny P, Haddad R, Nalewczyńska A, Kolasa AK, et al. Hyaluronic Acid and Radiofrequency in Patients with Urogenital Atrophy and Vaginal Laxity. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2022 Dec 16 [cited 2024 Mar 12];15(12):1571. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9788573/>
41. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, Darmon F, Bastuji-Garin S, Werkoff G, et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause* [Internet]. 2018 Oct [cited 2024 Jan 18];25(10):1124. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2018/10000/efficacy_of_injecting_platelet_concentrate.11.aspx
42. Berreni N, Salerno J, Chevalier T, Alonso S, Mares P. Evaluation of the effect of multipoint intra-mucosal vaginal injection of a specific cross-linked hyaluronic acid for vulvovaginal atrophy: a prospective bi-centric pilot study. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021 Aug 28 [cited 2024 Mar 7];21(1):322. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01435-w>
43. Saleh DM, Abdelghani R. Clinical evaluation of autologous platelet rich plasma injection in postmenopausal vulvovaginal atrophy: A pilot study. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 12];21(10):4269–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.14873>

44. Kamronrithisorn T, Manonai J, Vallibhakara SAO, Sophonsritsuk A, Vallibhakara O. Effect of Vitamin D Supplement on Vulvovaginal Atrophy of the Menopause. *Nutrients* [Internet]. 2020 Sep 21 [cited 2024 Feb 20];12(9):2876. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551270/>
45. Keshavarzi Z, Janghorban R, Alipour S, Tahmasebi S, Jokar A. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Oct 12];27(4):1325–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04684-6>
46. Santos LPA, Bonduki CE, Dardes R de C de M, Heinke T, Patriarca MT. Effects of oxytocin versus promestriene on genitourinary syndrome: a pilot, prospective, randomized, double-blind study. *Clinics* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Feb 22];77:100116. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9531039/>
47. Abedi P, Zohrabi I, Ansari S, Maraghi E, Maram NS, Houshmand G. The Impact of Oxytocin Vaginal Gel on Sexual Function in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Marital Ther* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2024 Feb 22];46(4):377–84. Available from: <https://doi.org/10.1080/0092623X.2020.1738606>
48. Thurman A, Hull L, Stuckey B, Hatheway J, Mauck C, Zack N, et al. Pharmacokinetics, safety and preliminary pharmacodynamic evaluation of DARE-VVA1: a soft gelatin capsule containing tamoxifen for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2023 Oct;26(5):479–88.
49. Mercier J, Morin M, Zaki D, Reichetzer B, Lemieux MC, Khalifé S, et al. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. *Maturitas* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jan 29];125:57–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512218307448>
50. Martins J, Vaz AF, Grion RC, Costa-Paiva L, Baccaro LF. Topical estrogen, testosterone, and vaginal dilator in the prevention of vaginal stenosis after radiotherapy in women with cervical cancer: a randomized clinical trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2024 Feb 24];21:682. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8191143/>
51. Pavlović RT, Janković SM, Milovanović JR, Stefanović SM, Folić MM, Milovanović OZ, et al. The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jun 12];19(6):e731–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820919306512>
52. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *The Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e1846-1854.
53. Le Ray I, Dell’Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case–control study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2023 Jun 12];135(2):603–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>

54. Martel C, Labrie F, Archer DF, Ke Y, Gonthier R, Simard JN, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Mar 12];159:142–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076016300620>
55. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D’oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Oct 12];121:93–100. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512218307436>
56. Moccia F, Pentangelo P, Ceccaroni A, Raffone A, Losco L, Alfano C. Injection Treatments for Vulvovaginal Atrophy of Menopause: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 18];47(6):2788–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03550-5>
57. Rubovszky G, Kocsis J, Boér K, Chilingirova N, Dank M, Kahán Z, et al. Systemic Treatment of Breast Cancer. 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2022 Jul 11 [cited 2023 Jun 13];28:1610383. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9311257/>
58. Wang Y, Li Y, Liang J, Zhang N, Yang Q. Chemotherapy-Induced Amenorrhea and Its Prognostic Significance in Premenopausal Women With Breast Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Apr 5 [cited 2023 Jun 17];12:859974. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9022106/>
59. Radiotherapy for cervical cancer – impact on the vaginal epithelium and sexual function [Internet]. [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/0284186X.2017.1400684?needAccess=true>
60. Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, Ponzone R, Roagna R, Maggiorotto F, et al. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors. *Maturitas* [Internet]. 2003 May 30 [cited 2023 Dec 11];45(1):29–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512203000872>
61. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* [Internet]. 2018 May 4 [cited 2023 Dec 12];21(3):286–91. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
62. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, et al. Vaginal Health in Menopausal Women. *Medicina (Mex)* [Internet]. 2019 Sep 20 [cited 2023 Sep 25];55(10):615. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843679/>
63. Gabes M, Knüttel H, Stute P, Apfelbacher CJ. Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) for women with genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Menopause* [Internet]. 2019 Nov [cited 2023 Jun 19];26(11):1342. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2019/11000/Measurement_properties_of_patient_reported_outcome.18.aspx

64. Erikson EA, Yip SO, Wedderburn TS, Martin DK, Li FY, Choi JN, et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause N Y N* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Jun 19];20(9):973–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695224/>
65. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, Brown JS, et al. The Day-to-Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire: A Multidimensional Measure of the Impact of Vaginal Symptoms on Functioning and Well-being in Postmenopausal Women. *Menopause N Y N* [Internet]. 2015 Feb [cited 2023 Jun 19];22(2):144–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280352/>
66. Veron L, Wehrer D, Annerose-Zéphir G, Suciu V, Delaloge S, Pistilli B, et al. Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 17];188(2):501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062616/>
67. Goldstein I, Simon JA, Kaunitz AM, Altomare C, Yoshida Y, Zhu J, et al. Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices. *Menopause N Y N* [Internet]. 2019 Sep [cited 2024 Feb 22];26(9):994–1001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738630/>
68. Golmakani N, Parnan Emamverdikhan A, Zarifian A, Sajadi Tabassi SA, Hassanzadeh M. Vitamin E as alternative local treatment in genitourinary syndrome of menopause: a randomized controlled trial. *Int Urogynecology J* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jan 30];30(5):831–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3698-z>
69. Iijima K, Murakami N, Nakamura S, Nishioka S, Chiba T, Kuwahara J, et al. Configuration analysis of the injection position and shape of the gel spacer in gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy*. 2021;20(1):95–103.
70. Stahl JM, Qian JM, Tien CJ, Carlson DJ, Chen Z, Ratner ES, et al. Extended duration of dilator use beyond 1 year may reduce vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2019 Apr;27(4):1425–33.

PRIEDAI

1 priedas. Tyrimų, įtrauktų į epidemiologijos apžvalgą, charakteristikos.

Autorius, metai	Tyrimo tipas	Imtis	Tiriamoji populiacija	Diagnostikos metodas	VVA ir vaistų ar RT sukulto makšties pažeidimo dažnis (%)
Cagnacci et al., 2019	Pjūvinė studija	747	40-55 m. moterys, ambulatoriškai konsultuotos ginekologo.	Bent vienas objektyvus požymis, subjektyvus makšties sausumo jausmas ir pH>5.	36,8
Palma et al., 2015	Pjūvinė studija	913	Vid. 59 m. ambulatoriškai ginekologo konsultuotos moterys menopauzėje.	Bent vienas objektyvus požymis, subjektyvus makšties sausumo jausmas ir pH>5.	79,1
Palacios et al., 2018	Pjūvinė studija	2403	Vid. 59 m. moterys menopauzėje, besilankančios menopauzės klinikose ar atvykusios į ginekologijos centrą	Bent vienas VVA simptomas ir VHI <15	81,3

Cook et al., 2017	Retrospektyvinis analitinis	800	Vid. - 56,1 m., KV pacientės	Dokumentacija - simptomai, apžiūros duomenys, PAP tepinėlio rezultatai	34,9 (simptomai) 53,1 (dokumentuota PAP)
Baumgart et al., 2011	Pjūvinė studija su kontroline grupe	77	Vid. 63 m. pacientės po KV gydymo AI (n=33) ar TX (n=34), kontrolinė grupė (n=105)	Simptomai, apžiūra (vidutinės- sunkios atrofijos buvimas), pH, PAP tepinėlis	69,7 (AI grupėje) 32,4 (TX grupėje)
Biglia et al., 2003	Pjūvinė studija	250	Premenopauzinio (n=106, med. - 45 m.) ir pomenopauzinio amžiaus (n=144, med. 59 m.) KV pacientės	Makšties sausumo pojūtis	42 (premenopauzinio amžiaus), 19 (pomenopauzinio amžiaus)
Hofsjo et al., 2018	Pjūvinė studija su kontroline grupe	34	Vid. 41 m., dėl GKV RT gydytos pacientės, 2-5 metai nuo gydymo pabaigos, kontrolinė grupė (n= 37)	Objektyvi apžiūra, cilindrai, makšties biopsija	91
Morais Siqueira et al., 2022	Pjūvinė studija	130	Pacientės gydytos RT dėl GKV (n=61) ar EV (n=69) bent 6 mėn. nuo gydymo pabaigos. 60.7% - <55 m., 39.3% - >55 m.	Klausimynai (FSFI), objektyvi apžiūra, cilindrai	79 (GKV grupėje) 67 (EV grupėje)
Dias et al., 2018	Pjūvinė studija	75	Pacientės gydytos RT dėl GKV ar EV, vidutiniškai 1,4 mėn. nuo gydymo pabaigos	Objektyvi apžiūra, palpacija	30.7
Brand et al., 2006	Prospektyvinis kohortinis tyrimas	179	26-85m.pacientės gydytos RT dėl GKV. Sekamos vidutiniškai 64 mėnesius.	Objektyvi apžiūra, palpacija	42

*Vid. - vidutiniškai; med. – mediana; VVA - vulvovaginalinė atrofija; AI - aromatazių inhibitoriai; TX - tamoksifenas; GKV - gimdos kaklelio vėžys; EV - endometrio vėžys; RT – radioterapija; FSFI - Female Sexual Function Index; VHI – Vaginal Health Index; PAP – Papanicolaou.

2 priedas. Vietinių nehormoninių preparatų efektyvumą aprašančių tyrimų charakteristikos

Tyrimas (autorius, metai)	Tyrimo tipas		Populiacija		Intervencijos grupės, gydymo režimas	Baigtys	
		Imtis		Vidutinis amžius grupėse		Tyrimo trukmė	
Juliato et al., 2016	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	52	KV pacientės, gydytos TX, kurios skundžiasi makšties sausumu	A – 49 B – 50	A (n=25) – poliakrilinė rūgštis (prieš miegą 3 k./sav.) B (n=27) – lubrikantas (prieš lytinius santykius)	1 mėn.	Simptomai (VAS), FSFI
Poordast et al., 2021	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	60	Pacientės, natūraliai patiriančios menopauzę, kurios skundžiasi VVA simptomais	A – 60 B – 61	A (n= 30) – aloe vera kremas B (n= 30) – estrogeno kremas	6 sav.	Simptomai (5 balų skalė), VHI, VMI
Garcia de Arriba et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	151	Pacientės, natūraliai patiriančios menopauzę, kurios skundžiasi makšties sausumu	A – 60 B – 62	A (n=80) – kremas su lipidais, pieno rūgštimi (kasdien kelis k./d. – iki simptomų pagerėjimo, paskui – pagal poreikį) B (n=71) – estrogeno 0,1% kremas (pirmas 3 sav. – kasdien, paskui 2 k./sav.)	43 d.	Simptomai (VAS), VHI, nepageidaujami reiškiniai

Bosak et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, trijų grupių	89	Pacientės, natūraliai patiriančios menopauzę su bent vienu VVA simptomu	A – 54 B – 54 C – 54	A (n=30) – ramunėlių 5% gelis, B (n=32) – konjuguoto estrogeno kremas, C (n=27) – placebo gelis, Pirmas 2 sav. – kasdien, paskui – 2 k./sav., 10 sav.	12 sav.	FSFI
Cagnacci et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	52	Pacientės, natūraliai patiriančios menopauzę su diagnozuota VVA	A – 49 B – 50	A (n=28) – gelis su polikarbofilu, 2 k./sav., 30 d. B (n=25) – gelis su HR	30 d.	Simptomai (VAS), VHI, VMI, FSFI
Kamronrithisorn et al., 2020	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	68	Pacientės, natūraliai patiriančios menopaužę, kurios skundžiasi VVA simptomais	A – 60 B – 58	A (n=36) – vit. D2 (ergokalciferolio) kapsulės, 20 000 TV 2 k./sav. B (n=32) – placebo kapsulės, 2 k./sav.	12 sav.	Simptomai (VAS), VMI, pH, VVA
Keshavarzi et al., 2019	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, trijų grupių	96	KV pacientės, vartojančios TX, turinčios bent vieną VVA simptomą	A – 44 B – 44 C – 42	A (n= 32) – vit. E tepalas, B (n= 32) – vit. D tepalas, C (n= 32) – placebo tepalas, Kasdien 8 sav.	8 sav.	Simptomai (7 balų skalė), VMI, pH
Sritonchai et al., 2020	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	52	Pacientės, natūraliai patiriančios menopaužę su bent vienu VVA simptomu	A – 57 B – 57	A (n=25) – P. mirifica 5% gelis (fitoestrogenas), B(n=27) – placebo gelis, 2 sav. – kasdien, toliau – 3 k./sav.	12 sav.	Simptomai (dažnis), pH, VHI, endometro storis
Warinsiriruk et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	63	Pacientės, natūraliai patiriančios menopaužę su bent vienu VVA simptomu	A – 58 B – 58	A (n=32) – P. mirifica 6% gelis (fitoestrogenas), B(n=31) – placebo gelis, 21 d. – kasdien, 7 d. pertrauka	12 sav.	Simptomai (dažnis), VHI, VMI, makšties kraujotaka, endometro storis ultragarsiniame tyrime
Ghorbani et al., 2021	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	58	Pacientės, natūraliai patiriančios menopaužę, kurios skundžiasi VVA simptomais	A – 53 B – 54	A (n= 28) – Panax ginseng (fitoSERM) kapsulės, B (n= 30) – placebo kapsulės, 4 sav., 2 k./d.	4 sav.	Simptomai (4 balų skalė), VMI, pH
Lima et al., 2020	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	41	Pacientės, natūraliai patiriančios menopaužę, kurios skundžiasi VVA simptomais	58	A (n=19) – Glycine Max. 5% gelis (fitoestrogenas) (1 k./d., 12 sav.) B(n=22) – placebo gelis (1 k./d., 12 sav.)	12 sav.	Kraujagyslių kiekis makšties bioplate

*VAS – vizualinė analoginė skalė; VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – makšties sveikatos indeksas; VVA – vulvovaginalinė atrofija; FSFI – Female Sexual Function Index; HR – hialurono rūgštis; KV – krūties vėžys; fitoSERM – augalinės kilmės selektyvus estrogenų receptorių modulatorius.

3 priedas. Tyrimų, kuriuose aprašomas injekcijų efektyvumas, charakteristikos

Tyrimas, metai	Tyrimo tipas	Imtis	Populiacija	Vidutinis amžius	Intervencija	Tyrimo trukmė	Baigtys
Hersant et al., 2018	Prospektyvinis, vienos grupės	20	KV sirgusios pacientės, kurioms diagnozuota VVA	61	Kombinuota HR ir PRP injekcija (1 procedūra)	6 mėn.	VHI, seksualinės f-jos klausimynas, NP
Berreni et al., 2021	Prospektyvinis, vienos grupės	20	Pacientės, natūraliai patiriančios menopaužę, kurios skundžiasi VVA simptomais	58	HR injekcija (1 procedūra)	8 sav.	Simptomai (VAS), FSFI, VHI, gleivinės storis, kolageno genų ekspresija makšties bioplate
Saleh et al., 2022	Prospektyvinis, vienos grupės	47	Pacientės, natūraliai patiriančios menopaužę, kurios skundžiasi VVA simptomais	52	PRP injekcijos, 2 kas mėn.	2 mėn.	Simptomai, VHI

* PV – prospektyvinis vienos grupės; KV – krūties vėžys; VHI – Vaginal Health Index; VVA – vulvovaginalinė atrofija; ; FSFI – Female Sexual Function Index; KV – krūties vėžys; VAS – vizualinė analoginė skalė; HR – hialurono rūgštis; PRP – trombocitais praturtinta plazma.

4 priedas. Tyrimų, kuriuose aprašomas oksitocino efektyvumas, charakteristikos

Autorius, metai	Tyrimo tipas	Imtis	Populiacija	Vidutinis amžius	Intervencija, grupės, režimas	Trukmė	Baigtys
Santos et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	51	Pacientės, patiriančios menopauzę, kurios skundžiasi VVA simptomais	A – 56 B – 54	A (n = 25) – oksitocino 300 TV gelis, B (n = 26) – promestrieno gelis, 10 mg/g. (pirmas 2 sav. – kasdien, paskui – 3 k./sav., 2 mėn.)	90 d.	FSFI, makšties epitelio storio matavimas bioplate
Abedi et al., 2020	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	86	Pacientės, patiriančios menopauzę, FSFI <26	A – 54 B – 54	A (n=44) – oksitocino 400 TV gelis, B (n=42) – placebo gelis (kasdien, 8 sav.)	8 sav.	FSFI, VMI, pH

*VVA – vulvovaginalinė atrofija; VMI – Vaginal Maturation Index; FSFI – Female Sexual Function Index.

5 priedas. Tyrimų, kuriuose aprašomas lazerinio gydymo efektyvumas, charakteristikos

Tyrimas (autorius, metai)	Tyrimo tipas	Imtis	Populiacija	Vidutinis amžius grupėse	Intervencijos grupės, gydymo režimas	Tyrimo trukmė	Baigtys
Gold et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	43	Dėl KV gydytos pacientės, kurios skundžiasi bent 1 VVA simptomu	A – 54 B – 56	A (n=22) – Erbium YAG lazeris (2 procedūros su mėnesio pertrauka), B (n=21) – lokalūs preparatai su HR	3 mėn.	Simptomai (VAS), VHI
Fernandes et al., 2023	Prospektyvinis, randomizuotas, trijų grupių	70	KV pacientės, tyrimo metu gaunančios hormoninę terapiją	A – 52 B – 51 C – 57	A (n=23) – CO2 lazeris (3 procedūros kas mėn.), B (n=21) – radiodažnis (3 procedūros kas mėn.), C (n=26) – promestrieno kremas (3 k./sav.)	4 mėn.	Simptomai (VAS), epitelio storis, vaskuliarizacija makšties bioplate
Quick et al., 2020	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	18	Pacientės, sirgusios ginekologiniais vėžiais, bent 6 mėn. nuo gydymo pabaigos	A – 56 B – 57	A (n=10) – CO2 lazeris, B (n=8) – placebo lazeris (3 procedūros kas mėnesį)	3 mėn.	Simptomai (4 balų skalė), FSFI
Fideticchi et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	68	KV sirgusios pacientės, pomenopauzinio amžiaus, kurios skundžiasi paviršine dispareunija	A – 59 B – 60	A (n=34) – YAG lazeris, B (n=34) – YAG lazeris + specialus režimas prieangiu (taikyti pasikartojantys subabliaciniai impulsai) (3 procedūros kas 30 d.)	3 mėn.	Dispareunija (VAS)
Salvatore et al., 2021	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių	58	Pomenopauzinio amžiaus moterys, kurioms diagnozuota VVA	A – 57 B – 58	A (n=28) – CO2 lazeris, B (n=30) – placebo lazeris (3 procedūros kas 30 d.)	4 mėn.	Simptomai (VAS), FSFI
Politano et al., 2019	Prospektyvinis, randomizuotas, trijų grupių	72	Pacientės, natūraliai patiriančios menopauzę, kurios skundžiasi VVA simptomais	A – 58 B – 57 C – 57	A (n=24) – CO2 lazeris (3 procedūros kas 30 d.), B (n=24) – promestrieno kremas (3 k./sav.), C (n=24) – lubrikantas (prieš lytinius santykius)	14 sav.	VHI, VMI, FSFI
Paraiso et al., 2020	Prospektyvinis, randomizuotas, dviejų grupių	62	Pacientės, natūraliai patiriančios menopauzę, kurios skundžiasi makšties sausumu bent 7 pagal VAS	A – 61 B – 60	A (n=30) – CO2 lazeris (3 procedūros kas 6 sav.), B (n=32) – konjuguoto estrogeno kremas (2 sav. kasdien, toliau – 2 k./sav., 24 sav.)	6 mėn.	Simptomai (VAS), VMI, FSFI

Li et al., 2023	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojams, dviejų grupių	46	Pacientės, natūraliai patiriančios menopauzę, kurios skundžiasi makšties sausumu	-	A (n=22) – CO2 lazeris, B (n=24) – placebo lazeris (3 procedūros, kas 4–8 sav.)	6 mėn.	Histologiniai pokyčiai makšties epitelyje
Cruff et al., 2021	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojams, dviejų grupių	30	Pacientės su VVA, kurios skundžiasi dispareunija ar sausumu	A – 61 B – 59	A (n=11) – CO2 lazeris, B (n=12) – placebo lazeris (3 procedūros, kas 6 sav.)	6 mėn.	Simptomai (VAS), VHI, FSFI
Page et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojams, dviejų grupių	57	Pacientės, kurios skundžiasi vidutiniais ar sunkiais VVA simptomais	A – 57 B – 56	A (n=28) – CO2 lazeris, B (n=29) – placebo lazeris (3 procedūros, kas mėn.)	18 mėn.	Simptomai (VAS), VHI, FSFI
Mension et al., 2023	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojams, dviejų grupių	72	KV pacientės, gydytos AI bent 6 mėn.	A – 51 B – 54	A (n=35) – CO2 lazeris, B (n=37) – placebo lazeris (5 procedūros kas mėn.) (bazinis gydymas – drėkikliai)	6 mėn.	Dispareunija (VAS), FSFI, VHI, VMI

*VAS – vizualinė analoginė skalė; VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – Vaginal Health Index; FSFI – Female Sexual Function Index; HR – hialurono rūgštis; KV – krūties vėžys

6 priedas. Tyrimų, kuriuose aprašomas radiodažnio efektyvumas, charakteristikos

Tyrimas (autorius, metai)	Tyrimo tipas		Populiacija	Vidutinis amžius grupėse	Intervencija, grupės, gydymo režimas	Tyrimo trukmė	Baigtys
		Imtis					
Fernandes et al., 2023	Prospektyvinis, randomizuotas, trijų grupių	70	KV pacientės, tyrimo metu gydomos hormonine terapija	A – 52 B – 51 C – 57	A (n=23) – CO2 lazeris (3 procedūros, kas mėn.), B (n=21) – RD (3 procedūros, kas mėn.), C (n=26) – promestrieno kremas (3 k./sav.).	4 mėn.	Simptomai (VAS), epitelio storis, vaskuliarizacija makšties bioplate
Sarmento et al., 2023	Prospektyvinis, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, trijų grupių	120	Pacientės, kurioms diagnozuota VVA	A – 57 B – 59 C – 61	A (n= 40) – microabliacinis frakcinis RD (3 procedūros kas mėn.), B (n= 40) – estradiolio kremas (2 k./sav., 3 mėn.), C (n= 40) – kontrolinė grupė	90 d.	VHI, VMI, FSFI
Kolczewski et al., 2022	Prospektyvinis, randomizuotas, vienos grupės	20	Pacientės, kurios skundžiasi VVA simptomais	53	HR injekcijos vulvos srityje (4 radiodažnio procedūros, kas 3–4 dienas)	3 mėn.	Simptomai (VAS), FSFI, VHI, kolageno kiekis makšties ir vulvos bioplateuose

*VVA – vulvovaginalinė atrofija; VAS – vizualinė analoginė skalė; VMI – Vaginal Maturation Index; VHI – Vaginal Health Index; FSFI – Female Sexual Function Index.