

MENOPAUZĖ. MENOPAUZINĖ HORMONŲ TERAPIJA (MHT) KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS

Patvirtinta Lietuvos akušerių ginekologų valdybos 2021 03 18

Menopauzė – tai natūralus reiškinys brandžios moters gyvenime, kuomet pasibaigia menstruaciniai ciklai. Paprastai ji nustatoma 45 - 55 m. amžiaus moterims, vidutiniškai - 51,4 m. [1].

Menopauzinė pereiga – tai moters gyvenimo laikotarpis, kuomet silpstant kiaušidžių folikulinei funkcijai, pasibaigia menstruacijos. Tai perėjimas nuo moters reprodukcinės funkcijos susilpnėjimo iki visiško nevaisingumo dėl laipsniško kiaušidžių folikulinio aparato išsekimo. To pasekoje atsiranda estrogenų stokos sukelti klinikiniai simptomai.

TERMINAI

Menopauzė – po 12 mėn. retrospektyviai nustatyta paskutinių mėnesinių data, kai nėra kitų patologinių ar fiziologinių amenorėjos priežasčių.

Priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas – tai priešlaikinis kiaušidžių funkcijos išsekimas, pasireiškiantis moteriai iki 40 metų amžiaus.

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

Indukuota menopauzė – menopauzė pasireiškianti dėl chirurginio kiaušidžių pažeidimo (dažniausiai pašalinus abi kiaušides) arba dėl jatrogeninio kiaušidžių funkcijos nuslopinimo - po chemoterapijos ar spindulinio gydymo.

Premenopauzė (menopauzinė pereiga) – tai laikotarpis, kai pasireiškia pirmieji pamažu senkančios kiaušidžių funkcijos požymiai. Pradžioje sutrinka mėnesinių ciklas: sutrumpėja ar pailgėja, bet mėnesinės dažniausiai išlaiko savitą cikliškumą. Laikotarpio pabaiga – tai menopauzės pradžia, kai visiškai išnyksta mėnesinės.

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

Pomenopauzė – laikotarpis po menopauzės.



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

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

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

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

Menopauzinė hormonų terapija (MHT) apibūdina gydymą estrogenais, progestogenais, sudėtiniais estrogenų-progestogenų preparatais, tibolonu ar selektyviai audinius veikiančiais estrogenų kompleksais (SAVEK).

1 priedas. Moters reprodukcinio amžiaus stadijos

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

ETIOPATOGENEZĖ

Kiaušidės – tai porinis moters vidinis lytinis organas, kuris atlieka reprodukcinę ir endokrininę funkcijas. Pagrindinis kiaušidžių reprodukcinis vienetas yra folikulas, kuriame bręsta moteriškosios lytinės ląstelės – kiaušialąstės (oocitai). Folikulo sienelėje sintezuojami lytiniai hormonai, kurie formuoja moterišką fenotipą, antrinius lytinius požymius, libido bei reguliuoja mėnesinių ciklą.

Moteriškos lyties naujagimė kiaušidėse turi apie 300 000 folikulų. Laipsniškai folikulų skaičius senka ir 37 metų moters kiaušidėse aptinkama jau tik apie 25 000 folikulų, o sulaukus menopauzės amžiaus folikulų skaičius sumažėja iki 1000 [4].

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

Senkant folikulų atsargoms ir jiems tinkamai nereaguojant į gonadotropinių hormonų (FSH, LH) stimuliaciją – ilgėja mėnesinių ciklai. Dažnai jie būna anovuliaciniai. Mažėjant inhibino koncentracijai, didėja FSH ir LH išskyrimas, prasideda estradiolio koncentracijos svyravimai.

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

Perimenopauzinis laikotarpis vidutiniškai trunka 5 metus, net 95 proc. moterų perimenopauzė tęsiasi nuo 2 iki 8 metų [6].

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

KLINIKA

1 lentelė. Būdingiausi menopauzinio sindromo simptomai

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

Ankstyvųjų menopauzės simptomų grupės:

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

Karščio pylimus patiria apie 75 % pomenopauzinių JAV moterų. Tipiškai karščio pylimas jaučiamas kaip ūmi karščio banga prasidedanti viršutinėje krūtinės dalyje ir veide, greitai išplintanti po visą liemenį. Karščio pylimas trunka apie 2-4 min. Po jo gali sekti gausus prakaitavimas – „prakaito pylimas“, smarkus širdies plakimas, nerimas. Paleidžiančiu mechanizmu gali būti aštrus maistas arba alkoholis.

Ankstyvieji vazomotoriniai simptomai vidutiniškai tęsiasi 7,4 metų [7]. Amerikoje atliktas kohortinis tyrimas, kurio metu moterys stebėtos 13 metų: nustatyta, kad vidutinio sunkumo ar sunkūs karščio



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

pylimai gali tęstis ir po menopauzės, ir trukti vidutiniškai 10,2 metų [8]. Ankstyvieji psichologiniai simptomai (depresija, dirglumas, mieguistumas, nemiga, sutrikusi atmintis, koncentracijos stoka, energijos trūkumas, sumažėjęs lytinis potraukis, agorafobija, panikos priepuoliai) tai pat yra susiję su estradiolio stoka, kas ne visuomet įvertinama.

Urogenitalinis sindromas /urogenitalinė atrofija

Tai lytinių organų ir šlapimo pūslės bei šlaplės epitelio atrofija, kuri susijusi su estrogenų stoka. Būdingi simptomai yra makšties sausumas, niežėjimas, deginimas, skausmingi lytiniai santykiai (dispareunija), kontaktinis kraujavimas iš lyties organų, jų nusileidimas. Dažnas, staigus noras šlapintis, naktinis, skausmingas šlapinimasis yra susijęs su šlapimo sistemos atrofija ir neretai su uropoetinės sistemos infekcija. Urogenitaliniam sindromui būdingas skubos šlapimo nelaikymas, bet gana dažnai pasitaiko mišrus tipas, prisidėjus įtampos šlapimo nelaikymui.

Pomenopauzės laikotarpiu sumažėjusi estrogenų koncentracija sutrikdo kolageno, elastino, mukopolisacharidų sintezę. Vystosi jungiamojo audinio atrofija. Plonėja oda, makšties sienelės, silpnėja dubens raumenų tonusas, trinka audinių kraujotaka ir inervacija. Makšties gleivinė praranda elastingumą, išsilygina raukšlės, tampa blyški, mažėja fiziologinių išskyrų kiekis, keičiasi jų rūgštingumas (pH ≥ 5), nes sumažėja pieno rūgšties bakterijų koncentracija. Kliniškai tai pasireiškia gleivinės sausėjimu, ji tampa lengvai pažeidžiama, imli infekcijai. Ilgainiui stebimas makšties siaurėjimas ir trumpėjimas. Sumažėja gaktos srities, didžiųjų lytinių lūpų poodinis riebalų sluoksnis, retėja gaktos ir galvos plaukai, raukšlėjasi oda.

Pomenopauzinė osteoporozė

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

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos pomenopauzėje

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

DIAGNOSTIKA

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

Moterims vyresnėms nei 45 m. amžiaus ir esant tipinei klinikai hormoninių tyrimų atlikti nerekomenduojama.

Diagnozės nustatymui / patikslinimui rekomenduojama tirti FSH ir hCG arba atlikti nėštumo testą:

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

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

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Pomenopauzinio sindromo simptomatiką reikia diferencijuoti nuo nėštumo, skydliaukės funkcijos sutrikimų, hiperprolaktinemijos, limfomos, feochromocitomos, karcinoido, tuberkuliozės, bruceliozės, lėtinės ŽIV infekcijos, neurologinių, kardiologinių sutrikimų, depresijos ar kitų psichinių būklių. Kai kurie vaistai gali sukelti į menopauzinio sindromo panašius simptomus. Naktinius prakaitavimus gali sukelti antidepressantai, antipiretikai, cholinerginiai agonistai, hipoglikeminiai vaistai, teofilinas, tramadolis, alkoholis, opioidai, kokainas. Karščio bangas indukuoja bromokriptinas, nitroglicerinas, hidralazinas, sildenafilis, niacinas. GnRH agonistai ir antagonistai, aromatazių inhibitoriai gali sukelti ne tik karščio bangas, bet ir naktinius prakaitavimus.

GYDYMAS

Bendros rekomendacijos

- MHT išlieka pačiu veiksmingiausiu vazomotorinių simptomų (VMS) ir urogenitalinio sindromo (urogenitalinės atrofijos) gydymo metodu, apsaugančiu nuo kaulų masės praradimo ir kaulų lūžių. [I]
- Daugiausia privalumų ir mažiausia rizika sveikatai, vartojant MHT, pasireiškia moterims iki 60 metų amžiaus, arba toms, kurios vartoja MHT 10 metų bėgyje nuo menopauzės pradžios. [I]
- Gydymas turėtų būti individualizuotas, nustatant tinkamą MHT tipą, dozę, skyrimo būdą ir gydymo trukmę, pritaikytą simptomų palengvinimui, atsižvelgiant į tolimesnį simptomų prevencijos poreikį, rizikos ir naudos santykį, taip pat į periodiškai atliekamų tyrimų rezultatus ir moters pasirinkimą bei lūkesčius. [III]
- Su MHT susijusios rizikos, pateiktos Moterų sveikatos iniciatyvos (MSI) ir kitų tyrimų išvadose, yra skirtingos estrogenų monoterapijos (ET) ir estrogenų-progestogenų terapijos (EPT) vartotojoms. Nustatyta, kad palankesnis saugumo profilis yra ET vartotojoms. [II]
- Konsultuojant dėl MHT, reikia aptarti gyvenimo būdo pokyčių reikšmę, svarbu įvertinti rizikos veiksnius ir lėtines ligas. [III] [10]

MHT indikacijos

- Vazomotoriniai simptomai. MHT yra rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo išreikštų VMS simptomų gydymo priemonė moterims, kurioms nėra kontraindikacijų. [I]
- Osteoporozės prevencija ir gydymas. MHT gali būti laikoma pirmine gydymo priemone, apsaugančia nuo kaulų masės praradimo ir kaulų lūžių pomenopauzės laikotarpio moteris, kurioms yra padidėjusi



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

osteoporozės ar kaulų lūžių rizika, ir kurios jaunesnės nei 60 metų ar kurioms menopauzė tęsiasi iki 10 metų. [I]

- Hipoestrogenemija. Moterims, kurioms hipoestrogenemija yra sukelta hipogonadizmo, pirminio kiaušidžių nepakankamumo ar priešlaikinės menopauzės, MHT rekomenduojama vartoti ne trumpiau, nei iki vidutinio natūralios menopauzės amžiaus (52 m.). [II]
- Urogenitalinis sindromas / urogenitalinė atrofija: esant izoliuotiems menopauzės sukeltiems urogenitaliniams simptomams, mažų dozių ET į makštį yra rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo gydymo priemonė, lyginant su sisteminė ET. [I] [10]

MHT kontraindikacijos

- Neaiškios kilmės kraujavimas iš lyties organų.
- Sunkios kepenų ligos.
- Krūties ar endometriumo vėžys.
- Išeminė (koronarinė) širdies liga, negydyta hipertenzija, hipertrigliceridemija.
- Insultas.
- Ankstesnė ar esama gilųjų venų trombozė, plaučių trombembolija.
- Demencija.
- *Porphyria cutanea tarda*. [10]

MHT: vartojimo būdas, dozavimas, režimas ir trukmė

A. Būdas, dozavimas ir režimas

- MHT vartojimo būdas, preparato dozavimas ir vartojimo režimas turėtų būti individualizuoti, priimant sprendimą kartu su paciete, atsižvelgiant į nepageidaujamų poveikių tikimybę, saugumo profilį, individualų rizikos ir naudos santykį, taip pat į moters pasirinkimą bei lūkesčius. [III]
- Endometriumo apsauga
 - Moterims, kurioms nepašalinta gimda, skiriama estrogenų-progestogenų terapija (EPT), kad apsaugoti endometriumą nuo stimuliacijos estrogenais. Endometriumo apsauga adekvačiomis progestogenų dozėmis ir jų reikiama vartojimo trukmė yra būtina. [I]
 - Papildomas progestogenų skyrimas, vartojant mažų dozių estrogenų preparatus į makštį, nėra rekomenduojamas, tačiau būtina atitinkamais tyrimais įvertinti endometriumą, atsiradus kraujavimui iš lyties organų. [I] [10]



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

- Gali būti rekomenduojama ciklinė MHT, kai nepertraukiamai vartojant estrogenus, kiekvieną mėnesį 12-14 dienų cikliška skiriama progestogeno, arba nepertraukiama MHT, kai estrogenai ir progestogenai vartojami kasdien.
- Vartojant MHT cikliniu režimu, sukliamas reguliarus pseudomenstruacinis kraujavimas.
- Vartojant MHT nepertraukiamu režimu, apie 90% moterų nustoja kraujuoti po 12 mėnesių. Protrūkio kraujavimas neretai pasitaiko pirmuosius keletą mėnesių, pradėjus vartoti šio tipo MHT. Jei protrūkio kraujavimas yra pasikartojantis, arba užsitęsęs, tikslinga ištirti ultragarsu ir spręsti dėl endometriumo biopsijos.
- Moterims, kurioms gimda yra pašalinta, skiriama estrogenų monoterapija. [4]

B. Vartojimo trukmė

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

MHT ir vėžio rizika

Krūties vėžys yra neiškios etiologijos liga, susijusi su paveldėjimu, gyvensena, rizikos faktoriais ir lytiniais hormonais. Estrogenai ir ypač progestinai turi įtakos krūtų vėžio išsivystymui. Dauguma atvejo kontrolės ir kohortinių tyrimų bei jų metaanalizių parodė, kad krūties vėžio rizika nežymiai padidėja MHT vartotojoms. Remiantis atsitiktinės antrankos, placebo kontroliuojamo MSI tyrimo duomenimis, krūties vėžio rizika nežymiai padidėja konjuguotų estrogenų (KE) derinyje su medroksiprogesterono acetatu vartotojoms (SR 1,24). Tai susiejama su progestinu, nes vartojant vienus KE 50-79 m. moterų amžiaus grupėse krūties vėžio rizika netgi sumažėjo (SR 0,77) [11].

MSI tyrimas parodė, kad vartojant sudėtinę KE ir medroksiprogesterono acetato terapiją per penkerius hormonų vartojimo metus tūkstančiui 50-59 m. amžiaus moterų lyginant su placebo, padaugėja invazinio krūties vėžio (3 atvejais), koronarinės širdies ligos (KŠL) (2,5 atvejų), insulto (2,5 atvejų), plaučių embolijos (3 atvejais), o sumažėja storosios žarnos vėžio (0,5 atvejų) ir šlaunikaulio lūžių (1,5 atvejų). Svarbiausia tai, kad mirtingumas nuo visų priežasčių sumažėja 5 atvejais [11].

Gydant KE monoterapija - 1000 moterų, 50-59 m. grupėje, per penkerius metus vartojant hormonus, lyginant su placebo, sumažėja invazinio krūties vėžio - 2,5 atvejais, KŠL - 5,5 atvejais, insulto - 0,5 atvejais, storosios žarnos vėžio - 0,5 atvejų, bet plaučių embolijos padaugėja - 1,5 papildomo atvejo. Visų priežasčių mirtingumas sumažėja - 5,5 atvejų. Klubo lūžio 1,5 papildomo atvejo KE grupėje, bet visų osteoporotinių lūžių atvejų skaičius žymiai sumažėjo abiejose hormonų vartotojų grupėse.

Neatlikti ilgalaikiai atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami prospektyviniai tyrimai, kurie galėtų pademonstruoti estrogenų ar estrogenų-progestogenų terapijos saugumą ir krūties vėžio riziką. MSI tyrimo duomenys parodė, kad 7,4 metų gydant konjuguotais estrogenais, krūties vėžio rizika sumažėja visose amžiaus grupėse. KE+MPA terapija gydant 5,6 m. parodė, kad krūties vėžio rizika nežymiai padidėja visose amžiaus grupėse (HR, 1,24; 95% PI, 1,01–1,53) [11].

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

MHT preparatai

Estrogenai

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

Peroraliniai estrogenų preparatai

Privalumai:

- Vartojimo priimtumas
- Patikima absorbcija daugumai vartotojų.

Trūkumai:

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

Transderminiai estradiolio preparatai

Privalumai:

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

Trūkumai:

- Pleistrai gali dirginti odą, retais atvejais sukelti bendrą alerginę reakciją.
- Gelio preparatai gali būti „lipnūs“ ir nepriimtini.
- Kartais - blogai absorbuojami [4].



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

2 lentelė. Sisteminio poveikio estradiolio preparatai

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

Vietinė estrogenų terapija

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

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

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

3 lentelė. Vietinės estrogenų terapijos preparatai

Preparato pavadinimas	Medžiaga	Dozė (mg)	Kiekis (vnt.)
Vagifem	E ₂	0,01 tabletės su aplikatoriais	N. 18
Ovestin	Estriolis E ₃	0,5 ovulės	N. 15
Linoladiol N	E ₂	0,01% intravagininis kremas	N 1 25g

Progestogenai

Vartojant sisteminę estrogenų terapiją, endometriumo apsaugai būtina skirti progestogenus, jei nepašalinta gimda. Į progestogenų grupę įeina mikronizuotas progesteronas ir sintetiniai progestinai. Yra duomenų, kuriais remiantis manoma, kad mikronizuoto progesterono vartojimas, atsižvelgiant į krūties vėžio ir širdies - kraujagyslių ligų riziką, yra saugesnis nei sintetinių progestinų. Progestinus vartojančių grupėje krūties vėžio rizika mažesnė vartojant didrogesteroną, o padidėja vartojant MHT su testosterono derivatais (noretisterono acetatu, medroksiprogesterono acetatu) [11,12].

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

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

4 lentelė. Progesteronų preparatai

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

5 lentelė. Ciklinė sudėtinė MHT

Mažos estrogenų dozės	Vidutinės estrogenų dozės
Femoston N. 28 E ₂ 1 mg (14 tab.); E ₂ 1 mg + D10mg (14 tab.)	Trisequens N. 28 E ₂ 2 mg (10 tab.); E ₂ 2 mg + NETA 1mg (12 tab.); E ₂ 1 mg (6 tab.)
Novofem N.28 E ₂ 1 mg (16 tab.); E ₂ 1 mg + NETA 1mg (12 tab.)	



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

6 lentelė. Nepertraukiama sudėtinė MHT

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

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

Tibolonas

Tibolonas yra unikalus sintetinis steroidas - 19-nortestosterono darinio - noretinodrelio analogas, pasižymintis estrogeniniu, progestogeniniu ir silpnu androgeniniu poveikiu, skirtas vazomotorinių simptomų gydymui ir osteoporozės prevencijai. Tibolonas gali būti rekomenduojamas kaip alternatyvus preparatas analogiškai estrogenų-progestogenų terapijai, palengvinantis menopauzės simptomus, didinantis kaulų tankį, nuotaiką ir *libido*. Vartojamas pomenopauzėje.

Selektyviai audinius veikiantis estrogenų kompleksas (SAVEK (*ang. TSEC*))

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

Nepageidaujamas MHT poveikis

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

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

Pradėjus gydymą mažų dozių estrogenais, sumažinama nepageidaujamų poveikių tikimybė. Tikėtina, kad transderminiai estrogenai rečiau sukelia pykinimą, negu geriamieji preparatai. Keičiant estrogenų vartojimo režimus, daugeliu atvejų galima palengvinti nepageidaujamus poveikius.

Visos moterys, vartojančios sisteminę MHT, turėtų atvykti medicininei apžiūrai kas 6 mėnesius. Tyrimų planas numatomas individualiai, mamografijas atliekant ne rečiau kaip kartą per dvejus metus. Kaulų densitometrija (DXA) atliekama pagal indikacijas.

Jei vargina gausus ar užsitęsęs kraujavimas, praėjus 3-6 mėnesiams po MHT pradžios, reikalinga atlikti transvaginalinį ultragarsinį tyrimą ir/ar endometriumo biopsiją [4].

Veiksmingumas

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

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

Nors ir išlieka kontraversiškos nuomonės apie menopauzės įtaką depresijai ar išreikštiems nuotaikos sutrikimams, dauguma moterų atžymi nerimo sumažėjimą ir pagerėjusią savijautą, vartojant estrogenų terapiją. Taip pat akivaizdus miego kokybės pagerėjimas [4].

NEHORMONINIS GYDYMAS

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

- antidepresantai: selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir selektyvūs noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) [14].
- kai kurie prieštraukuliniai vaistai (pvz. gabapentinas);



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

- kai kurie alfa-2 adrenomimetikai (pvz. klonidinas);
- yra pavieniai įrodymai, kad fitoestrogenų (izoflavonai, kumestanai, lignanai, stilbenai) ir kitų nesteroidinių augalinės kilmės medžiagų preparatai gali palengvinti VMS.

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir selektyvūs noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) nėra pirmo pasirinkimo medikamentai VMS gydymui [14].

Venlafaksinas (venlafaxine), desvenlafaksinas (desvenlafaxine), paroksetinas (paroxetine), citalopramas (citalopram) ir escitalopramas (escitalopram) efektyviai mažina menopauzinius karščio pylimus [1] [15]. Moterims, kurioms kontraindikuotina MHT, pvz. gydomoms nuo krūtų vėžio, SSRI ar SNRI vartojimas VMS palengvina 50 %, tačiau SSRI slopina CYP2D6 fermentą, kuris reikalingas tamoksifeno aktyvavimui, jį paverčiant aktyviu metabolitu - endoksifenu, blokuojančiu estrogenų receptorius [15].

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

Sertralinas ir fluoksetinas nepakankamai slopina karščio pylimus, todėl nėra rekomenduojami VMS gydymui [15].

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

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

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

Klonidinas (clonidine) alfa-2 adrenerginių receptorių stimulatorius šiek tiek efektyviau už placebą slopina karščio pylimus, tačiau sukelia reikšmingus pašalinius poveikius (burnos sausumą, galvos svaigimą, vidurių užkietėjimą, hipotenziją, sedaciją) ir tai riboja jo klinikinį naudojimą. Kai kuriose šalyse yra prieinami klonidino pleistrai. Jie sukelia mažiau pašalinių poveikių ir yra geriau toleruojami [15].

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

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

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

Klinikinių rekomendacijų lygiai

Pateiktos klinikinės rekomendacijos klasifikuojamos pagal šias kategorijas:

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



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

LITERATŪRA

1. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J, Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women, *Am J Epidemiol* 153:865,2001.
2. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013;34(2):171–208.
3. Stevenson JC, Rozenberg S, Maffei S, et al. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs in Context* 2020; 9: 2020-10-1.
4. F. M. Jane and S. R. Davis. A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause. The Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia. *CLIMACTERIC* 2014;17:564–579.
5. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. Robert F Casper. UpToDate, last updated: Oct 20, 2017.
6. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG, The normal menopause transition, *Maturitas* 1992;14:103.
7. Nancy E. Avis, Sybil L. Crawford, Robin Green. Vasomotor symptoms across the menopause transition: Differences among women. *Obstetrics and Gynecology Clinics.* 2018;45(4):629-640.
8. Ellen W. Freeman, Mary D. Sammel, Hui Lin, Ziyue Liu, Clarisa R. Gracia. Duration of Menopausal Hot Flashes and Associated Risk Factors. *Obstet Gynecol.* 2011 May; 117(5): 1095–1104. doi: 10.1097/AOG.0b013e318214f0de
9. Epidemiology and etiology of premenopausal osteoporosis. Carolyn B Becker, Adi Cohen. UpToDate, last updated: Feb 06, 2018.
10. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, Vol. 24, No.7, pp. 728-753.
11. Martin A.K., Barbieri R.L. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-benefits-and-risks?search=mht%20and%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
12. Fournier A. Et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-454.



.L.A.G.D.

LIETUVOS AKUŠERIŲ
GINEKOLOGŲ DRAUGIJA

13. European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duavive-epar-product-information_lt.pdf,
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32262#gref>
14. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 12 November 2015.
nice.org.uk/guidance/ng23
15. Baber R.J., Panay N., Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19(2):109-150.

SANTRUMPOS

AMH - Antimiulerinis hormonas

DOP - Danijos Osteoporozės Prevencijos tyrimas

E2 - Estradiolis

ET - Estrogenų terapija

EPT - Estrogenų - progestogenų terapija

FSH - Folikulus stimuliuojantis hormonas

GnRH - Gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas

KE - Konjuguoti estrogenai

LH - Liuteinizuojantis hormonas

LHSG - Lytinius hormonus sujungiantis globulinas

MPA - Medroksiprogesterono acetatas

MSI - Moterų Sveikatos Inicijatyvos tyrimas (angl. *Women's Health Initiative study (WHIs)*)

NETA – Noretisterono acetatas

SERM - Selektyvus estrogenų receptorių modulatorius

TSEC - selektyviai audinius veikiantis estrogenų kompleksas

TSG - Tiroksiną sujungiantis globulinas

TTH - Tiotropinis hormonas

VMS - Vazomotoriniai simptomai