****

**PROJEKTS**

**Klīniskās vadlīnijas menopauzes medikamentozai terapijai**

**Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija**

**RĪGA**

**2015**

**Vadlīniju projekta izstrādātājs**

Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas darba grupa.

**Darba grupas vadītāja**

Dr. Dace Matule, ginekologs, dzemdību speciālists, ultrasonogrāfijas speciālists, Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas prezidente.

**Darba grupa**

Dr.Dace Matule, ginekologs, dzemdību speciālists, ultrasonogrāfijas speciālists.

Asoc.prof. Ilze Vīberga, ginekologs, dzemdību speciālists.

Dr.hab.med. Dace Baltiņa, onkologs.

Dr.Larisa Antonova, ginekologs, dzemdību speciālists, ultrasonogrāfijas speciālists.

Dr.Astrīda Tirāne, ginekologs, dzemdību speciālists, endokrinologs, ultrasonogrāfijas speciālists.

Dr.Gunta Frīdenberga, ginekologs, dzemdību speciālists, psihoterapeits.

Dr.Eva Barkāne, ginekologs, dzemdību speciālists, ultrasonogrāfijas speciālists.

Estere Vaškeviča, ginekoloģijas, dzemdību speciālista specialitātes rezidents, Latvijas Universitāte.

Evita Molčanova, ginekoloģijas, dzemdību speciālista specialitātes rezidents, Latvijas Universitāte.

**Vadlīniju mērķis**

Vadlīniju mērķis ir informēt veselības aprūpes speciālistus par menopauzes hormonu terapijas ieguvumiem un riskiem.

**Vadlīniju uzdevumi**

Sniegt informāciju par simptomiem, kas ietekmē sievietes veselību un dzīves kvalitāti menopauzē.

Sniegt informāciju par terapijas iespējām ar menopauzi saistīto simptomu mazināšanai.

Sniegt informāciju par pasaulē pieejamās menopauzes hormonu terapijas efektivitāti un drošumu.

**Paredzamie vadlīniju lietotāji**

Ginekologi, dzemdību speciālisti P 14; urologi P 08; endokrinologi A 014; onkoloģijas ginekologi A 142; onkologi ķīmijterapeiti P 16; internisti P 01; ģimenes (vispārējās prakses) ārsti P 02; kardiologi P52 seksologi, seksopatologi PP 11; geriatri P 48; atbilstošo specialitāšu rezidenti un medicīnas studenti (kā mācību materiālu apmācību procesa ietvaros). (Pamatspecialitāšu un apakšspecialitāšu kodi atbilstoši MK noteikumu Nr. 192 klasifikatoram)

**Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus**

Medicīniskie:

Menopauzes simptomu mazināšana, kā arī terapijas optimizēšana valstī.

Sociālie:

Menopauzē esošas sievietes dzīves kvalitātes uzlabošana.

Finansiālie:

Menopauzē esošas sievietes darba spēju uzlabošana, kvalitatīvo dzīves gadu pagarināšana.

**Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa**

Pacienti ar sekojošiem diagnožu kodiem, saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK 10 klasifikators):

**N95 Menopauzes un perimenopauzes traucējumi**

N95.0 Postmenopauzes asiņošana

N95.1 Menopauze un sieviešu klimakss

N95.2 Atrofisks postmenopauzes kolpīts

N95.3 Traucējumi mākslīgās menopauzes dēļ

N95.8 Citi precizēti menopauzes un perimenopauzes traucējumi

N95.9 Neprecizēti menopauzes un perimenopauzes traucējumi

**Vadlīniju izstrādes finansētājs**

Brīvprātīga darba grupa bez finansiāla atbalsta.

**Vadlīnijās izmantoto pētījumu pierādījumu līmeņi**

A līmenis – pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze;

B līmenis – pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi);

C līmenis – pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi);

D līmenis – nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums.

Saturs

[1. Definīcijas 7](#_Toc436040053)

[2. Tekstā izmantotie saīsinājumi 8](#_Toc436040054)

[3. Estrogēnu nepietiekamības izraisītie simptomi (3) un to izplatība 8](#_Toc436040055)

[4. Menopauzes hormonālās izmaiņas veicina: 9](#_Toc436040056)

[5. Menopauzes diagnostika 11](#_Toc436040057)

[5.1. Indikācijas hormonu līmeņa izmeklējumiem 12](#_Toc436040058)

[6. Menopauzes diferenciāldiagnozes 12](#_Toc436040059)

[7. Izmeklēšana un pacientu grupas izvēle (19) 12](#_Toc436040060)

[8. Indikācijas menopauzes hormonu terapijai 14](#_Toc436040061)

[9. Menopauzes hormonu terapija samazina risku 14](#_Toc436040062)

[10. Kontrindikācijas menopauzes hormonu terapijai 15](#_Toc436040063)

[11. Menopauzes hormonu terapija paaugstina risku 15](#_Toc436040064)

[12. Menopauzes hormonu terapija (7) 15](#_Toc436040065)

[12.1. Estrogēni (7) 16](#_Toc436040066)

[12.2. Progesteroni 17](#_Toc436040067)

[12.3. Menopauzes hormonu terapijas klīnisko blakusparādību novēršana 18](#_Toc436040068)

[12.4. Efektivitāte 18](#_Toc436040069)

[13. Citas terapijas iespējas 18](#_Toc436040070)

[13.1. Kombinētā hormonālā kontracepcija (KHK) (7) 18](#_Toc436040071)

[13.2. Tibolons 19](#_Toc436040072)

[13.3. Estrogēni plus selektīvie estrogēnu modulatori 19](#_Toc436040073)

[13.4. Ospemifēns (SERM) 20](#_Toc436040074)

[13.5. Selektīvie serotonīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori (paroksetīna mesilāts) un serotonīna – norepinefrīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori 20](#_Toc436040075)

[13.6. Klonidīns 20](#_Toc436040076)

[13.7. Gabapentīns 20](#_Toc436040077)

[13.8. Testosterons 21](#_Toc436040078)

[14. Medikamentozo terapiju iespēju kopsavilkums 21](#_Toc436040079)

[15. Mirstība 26](#_Toc436040080)

[15.1. Kopējā mirstība 26](#_Toc436040081)

[15.2. Mirstība no koronārās sirds slimības 26](#_Toc436040082)

[15.3. Mirstība no insulta 26](#_Toc436040083)

[15.4 Mirstība no krūts vēža 26](#_Toc436040084)

[15.5 Mirstība no kolorektālā vēža 27](#_Toc436040085)

[Atsauces 28](#_Toc436040086)

# 1. Definīcijas

**Menopauze** – laiks, kad pagājuši 12 mēneši kopš pēdējām menstruācijām. (1)

**Dabīgā menopauze** – neatgriezeniska menstruāciju pārtraukšanās, dēļ olnīcu folikulārās aktivitātes izsīkšanas. Dabīgā menopauze iestājas pēc 12 mēnešu amenorejas, ja nav citas patoloģijas vai fizioloģiski cēloņi. Menopauze iestājas līdz ar pēdējām menstruācijām, kas ir konstatējams tikai retrospektīvi gadu vai vairāk pēc menstruācijām. Menopauzei nav pietiekamu bioloģisko marķieru. (2)

Vidējais vecums pēdējām menstruācijām ir 51.5 gadi. (1)

**Inducēta menopauze** – menstruāciju pārtraukšanās pēc ķirurģiskas olnīcu izņemšanas (ar vai bez dzemdes) vai jatrogēnas olnīcu funkciju pārtraukšanas (piemēram, ķīmijterapija vai staru terapija). (2)

**Perimenopauze** jeb **klimaktērijs** – laika periods, kas sākas vēlīnā reproduktīvā vecumā, parasti ap 50 gadiem. Raksturojas sākotnēji ar menstruālā cikla neregularitāti, kas attīstās par 1 gada periodu bez menstruācijām. (1)

Terminam perimenopauze jāietver laika posms īsi pirms menopauzes (kad endokrinoloģiskās, bioloģiskās, un klīniskās pazīmes tuvojas menopauzes sākumam), un pirmajā gadā pēc menopauzes. (2)

**Menopauzes pārejas periods** – laiks pirms pēdējā menstruālā cikla, kad parasti ir palielināta menstruālo ciklu variabilitāte. (2)

**Premenopauze** – terminu premenopauze bieži lieto divdomīgi, lai atsauktos uz vienu vai diviem gadiem tieši pirms menopauzes, vai atsaukties uz visu reproduktīvo periodu pirms menopauzes. WHO grupa iesaka šo terminu lietot konsekventi pēdējā nozīmē, lai aptvertu visu reproduktīvo periodu līdz ar pēdējo menstruālo ciklu. (2)

**Postmenopauze** – ir laiks no pēdējā menstruālā cikla, neatkarīgi no tā, vai menopauze ir inducēta vai spontāna. (2)

**Priekšlaicīgs olnīcu izsīkums** – attiecas uz menstruālās funkcijas izsīkumu < 40 gadu vecumā un saistīts ar paaugstinātu folikulu stimulējošā hormona līmeni asinīs. (1)

**Priekšlaicīga menopauze** – ja nav ticamu aprēķinu par menopauzes vecuma izplatību populācijā, 40 gadi bieži tiek noteikti, kā vecums, zem kura menopauze tiek uzskatīta par priekšlaicīgu. (2)

# 2. Tekstā izmantotie saīsinājumi

**CEE** – konjugētais zirgu estrogēns (conjugated equine estrogen; *angļu val*.)

**DHEA** – dehidroepiandrosterons

**DHEAS** – dehidroepiandrosterona sulfāts

**E2 –** estradiols

**FSH** – folikulu stimulējošais hormons

**IUHS** – intrauterīnā hormonālā sistēma

**KHK** – kombinētā hormonālā kontracepcija

**ĶMI** – ķermeņa masas indekss

**MHT** – menopauzes hormonu terapija

**PK** – progesteronu kontracepcija

**SHBG –** dzimumhormonus saistošais globulīns (sex hormone binding globulin; angļu val.)

**TSH** – tireotropais hormons

**UCI** – urīnceļu infekcijas

**VMS** – vazomotorie simptomi

# 3. Estrogēnu nepietiekamības izraisītie simptomi (3) un to izplatība

1. Agrīnie:
	* 1. vazomotorie simptomi (67% (4), 75% (5)):
		+ karstuma viļņi (27.6-35.2% (6));
		+ svīšana naktī (19-25.4% (6));
		+ galvassāpes (11.3-27.4% (6));
		+ paātrināta sirdsdarbība (13.5-26.5% (6))
		1. psihoemocionālie (5):
		+ garastāvokļa maiņas, nemiers, uzbudināmība (23.6-50.1% (6));
		+ depresija (29-48.9% (6));
		+ bezmiegs (36-47.7% (6));
		+ nespēja koncentrēties, aizmāršība (28.7-41.3% (6));
		+ nespēks, pagurums;
		+ dzimumtieksmes mazināšanās (9.6-15.8% (6)).
2. Vidējie – simptomi, kas parādās nedaudz vēlāk:
	* + maksts sausums (12-19.6% (6)) un nieze;
		+ urīna nesaturēšana, dizūrija, bieža urinācija (16.2-21.2% (6));
		+ ādas sausums un tās novecošanās (10.1-15.9% (6));
		+ matu izkrišana (4-6.9% (6));
		+ adipozitāte (7) (8) (9).
3. Vēlīnās komplikācijas – estrogēnu trūkuma veicinātās patoloģijas:
	* + osteoporoze (osteoporotisko lūzumu risks 15% (10));
		+ sirds un asinsvadu sistēmas patoloģijas;
		+ Alcheimera slimība;
		+ paradontoze.

# 4. Menopauzes hormonālās izmaiņas veicina:

* Centrāla tipa tauku nogulsnēšanos (pat tievai sievietei) (Pierādījumu līmenis B) (7) (8), adipozitāti (9);
* Insulīna rezistenci, pieaug saslimšanas risks ar 2. tipa cukura diabētu (Pierādījumu līmenis C) (11) (7);
* Endotēlija disfunkciju (traucēta asinsvadu integritāte) (Pierādījumu līmenis C) (7) (12);
* Lipīdu profila izmaiņas ( triglicerīdu, kopējā holesterīna un zema blīvuma lipoproteīna pieaugums) (Pierādījumu līmenis A) (13).
* Kaulu blīvuma samazināšanos un palielina osteoporotisko lūzumu risku (Pierādījumu līmenis A) (10) (14) (15).
* Pastāv domstarpības par to, vai estrogēna kritums menopauzē un androgēnu samazināšanās līdz ar vecumu ietekmē kognitīvo funkciju (16).
* Atrofiskais vaginīts (Pierādījumu līmenis A) (17);
* Urīnceļu izmaiņas – dizūrija, cistīts, urīna nesaturēšana (Pierādījumu līmenis A) (18)

# 5. Menopauzes diagnostika

**Simptomiem:**

Neregulāra asiņošana

Trauksme

Karstuma viļņi

Svīšana naktī

Recidivējošas UCI

Dispareunija

Maksts sausums

Slikts miegs

Samazināts libido

Locītavu sāpes

Svara pieaugums

**Bažām par:**

Osteoporozi

Kardiovaskulāro risku

Demenci

Cukura diabētu

Aptaukošanos

**un / vai**

**Sieviete (≥40 gadi) ar:**

**Vai paciente ir pre/peri/vai postmenopauzē?**

**Menstruācijas nav bijušas**

<3 mēnešus

Regulāra asiņošana

**Premenopauze**

<12 mēnešus

Neregulāra asiņošana

**Perimenopauze**

>12 mēnešus

Abpusēja ovarektomija?

Nē

Jā

**Postmenopauzes**

Vecums >56 gadiem?

Nē

Jā

**Postmenopauzes**

Lieto PK, KHK vai MHT?

Nē

Jā

Histerektomija, IUHS vai endometrija ablācija

Kādu?

Nē

Jā

PK

KHK

MHT

**Postmenopauze**

Menstruālais cikls, **premenopauze**

Karstuma viļņi vai svīšana naktī, **postmenopauze**

Nav menstruācijas,

≥ 51 gadi**, postmenopauze**

**Postmenopauze**

Saņemot terapiju karstuma viļņi, svīšana naktī brīvajā nedēļā?

Nē

Jā

**Iespējams premenopauze**

**Peri/Postmenopauze**

(Attēls Nr.1) (7)

# 5.1. Indikācijas hormonu līmeņa izmeklējumiem

* Sieviete vecumā līdz 45 gadiem ar menopauzes simptomiem un izmainītu menstruālo ciklu (5).
* Lai diagnosticētu priekšlaicīgu olnīcu mazspēju – diagnozes noteikšanai FSH būs paaugstināts un E2 samazināts vismaz divos mērījumos, kuri veikti ar 4-6 nedēļu intervālu (7).

FSH noteikšana nav informatīva lietojot KHK un PK. Laboratoriskie izmeklējumi nav nepieciešami, lai diagnosticētu premenopauzi vai menopauzi, ja pacientei ir vairāk kā 45 gadi un ir menopauzes simptomi (vazomotorie simptomi, neregulāras menstruācijas, mēnešreižu iztrūkums vairāk kā 12 mēnešus) (5).

# 6. Menopauzes diferenciāldiagnozes

Jāizslēdz citi iemesli, kādēļ var būt amenoreja (7):

* Grūtniecība;
* Hiperprolaktinēmija;
* Vairogdziedzera saslimšanas;
* Hipotalāmiska amenoreja (anoreksija u.c.).

Jāizslēdz citi iemesli, kādēļ sievietei ir garastāvokļa maiņa, karstuma viļņi, svīšana (7):

* Vairogdziedzera saslimšanas;
* Dzelzs deficīts – hemoglobīns un ferritīna rezerves;
* 2. tipa cukura diabēts – glikozes līmenis asinīs.

# 7. Izmeklēšana un pacientu grupas izvēle (19)

1. Vecums – MHT vēlams lietot līdz 60 gadu vecumam;
2. Menopauzes ilgums – vēlams lietot pirmos 10 gadus;
3. Menopauzes simptomu ietekme uz dzīves kvalitāti – ieteicams sievietēm ar vidēji smagiem, smagiem menopauzes simptomiem;
4. Slimību anamnēze – tā, kā risks palielinās sievietēm ar koronāro sirds slimību, insultu, dziļo vēnu trombemboliju, krūts vēzi, šai sieviešu grupai vēlams izvairīties no MHT;
5. Agrīna menopauze (< 40 gadiem) – ja nav kontrindikāciju, menopauzes hormonu terapiju var lietot līdz aptuvenam vidējam vecumam, kad iestājas menopauze, tas samazina iespējamās nelabvēlīgās agrīnā estrogēnu trūkuma sekas: koronarās sirds slimības risku, osteoporozes risku, kognitīvo funkciju pavājināšanās risku, kā arī priekšlaicīgas nāves risku;
6. Ģimenes slimību anamnēze – krūts vēzis;
7. Personiskā izvēle.

(Attēls Nr.2 (7))

**Kas jānoskaidro par pacienti?**

**Anamnēze:**

Menstruācijas

Operācijas ieskaitot histerektomiju/ooforektomiju

Pielietotā hormonālā terapija± kontracepcijas nepieciešamība

DzVT/PE

Krūts/endometrija vēzis

Vairogdziedzera saslimšana

Kardio/cerebrovaskulārās saslimšanas

Osteoporoze

Diabēts

Depresija/trauksme/pēcdzemdību depresija

Ģimenē kardio/cerebrovaskulārās saslimšanas, osteoporoze, lūzumi, demence, vēzis

Smēķēšana, alkohola lietošana, medikamentu lietošana, sociālā anamnēze

**Objektīvā izmeklēšana:**

Svars, augums

Asinsspiediens, kardiovaskulārās sistēmas izmeklēšana

Mazā iegurņa izmeklēšana

Krūšu izmeklējums

Vairogdziedzera izmeklēšana

**Laboratoriskā izmeklēšana:**

FSH/ estradiols

TSH\*

Lipīdi\*

Nieru un aknu funkcionālie rādītāji\*

Hemoglobīns un ferritīns\*

D vitamīns\*

**Radioloģiskā izmeklēšana:**

Mammogrāfija

Ginekoloģiskā ultrasonogrāfija

\* - noteikt pēc klīniskām indikācijām

(Attēls Nr.3 (7))

**Iespējamā taktika**

**Premenopauze**

**Perimenopauze un agrīna menopauze**

**Postmenopauze (<60 gadiem vai 10 gadus ilgusi menopauze)**

Veselības problēmas, ieskaitot ģimenes anamnēzi

Veselības problēmas un slimību novēršana (dzīvesveids, fiziskās aktivitātes, diēta, smēķēšana, aptaukošanās)

Kontracepcijas nepieciešamība

**Terapijas mērķi:**

Menopauzes simptomi

Vulvovaginālā atrofija

Osteoporoze

Seksuālā disfunkcija

# 8. Indikācijas menopauzes hormonu terapijai

* menopauzes izraisīti karstuma viļņi un svīšana naktīs (Pierādījumu līmenis A) (5) (20)
* urīna nesaturēšana postmenopauzē (Pierādījumu līmenis A) (18)
* maksts sienu un dzemdes noslīdējums postmenopauzē (Pierādījumu līmenis A) (21)
* vagināla atrofija postmenopauzē (Pierādījumu līmenis A) (5) (17)
* seksuālā disfunkcija postmenopauzē (Pierādījumu līmenis A) (5) (22)
* osteoporozes profilakse postmenopauzē (Pierādījumu līmenis A) (14)

# 9. Menopauzes hormonu terapija samazina risku

* menopauzes hormonu terapija (estrogēns kombinācijā ar progesteronu) samazina resnās zarnas vēža risku (Pierādījumu līmenis A) (14) (23) (24)
* estrogēnu monoterapija ar CEE samazina krūts vēža risku (Pierādījumu līmenis B) (14) (25).

# 10. Kontrindikācijas menopauzes hormonu terapijai

* krūts vēzis (GC, Pierādījumu līmenis A) (7) (14)

# 11. Menopauzes hormonu terapija paaugstina risku

* akūtām sirds asinsvadu saslimšanas epizodēm un venozai trombembolijai postmenopauzē pēc 1 gada lietošanas (Pierādījumu līmenis A) (14). Venozās trombembolijas risks ir lielāks orālai MHT salīdzinot ar transdermālo MHT. Risks palielinās pieaugot pacienta vecumam un pie palielināta ķermeņa masas indeksa (5)
* insultam postmenopauzē pēc 3 gadu lietošanas (Pierādījumu līmenis A) (14)
* krūts vēzim (estrogēna un progesterona MHT ), žultsakmeņu slimībai un nāvei no plaušu vēža postmenopauzē pēc 5.6 gadu lietošanas (Pierādījumu līmenis A) (14)
* estrogēna monoterapija palielina endometrija vēža risku sievietēm ar dzemdi, kas papildus nelieto progesteronu (Pierādījumu līmenis A) (23) (24) (26).

Randomizēti klīniskie pētījumi un novērojumu dati sniedz pierādījumus, ka estrogēnu saturoša MHT var samazināt koronārās sirds slimības un mirstības risku sievietēm, kas jaunākas par 60 gadiem un menopauzes ilgums līdz 10 gadiem. (Pierādījumu līmenis D) (19) (23) Taču hormonu aiztājterapija ar estrogēnu vai tā kombinācija ar progesteronu nav indicēta kardiovaskulāro slimību profilaksei sievietēm postmenopauzē (Pierādījumu līmenis A) (19) (27) (14)

Tikai estrogēnu saturoša MHT nepaaugstina vai tikai nedaudz paaugstina krūts vēža risku, kā arī krūts vēža risks pēc MHT pārtraukšanas samazinās (5).

# 12. Menopauzes hormonu terapija (7)

Menopauzes hormonu terapijas (estrogēns un progesterons) lietošana mazina menopauzes simptomus, proti, karstuma viļņus, svīšanu naktī, miega traucējumus, atralģiju un maksts sausumu, tādējādi uzlabojot dzīves kvalitāti, tām sievietēm, kurām šie simptomi bez terapijas ir nepanesami (Pierādījumu līmenis A) (5) (7) (14) (17).

* Sievietēm, kurām ir dzemde progesterona terapija kopā ar estrogēnu pasargā dzemdi no estrogēna pārmērīgās stimulācijas (Pierādījumu līmenis A) (26). Ir pierādījumi, ka mikronizētais progesterons ir drošāks par sintētisko attiecībā uz paaugstinātu krūts vēža un kardivaskulāro risku (5) (28) (29).
* Estrogēnu var lietot ilgstoši kopā ar progesteronu, ko lieto cikliski 14 cikla dienas, vai arī nepārtrauktā režīmā, lietojot abus hormonus katru dienu;
* Sievietēm pēc histerektomijas ir piemērota terapija tikai ar estrogēnu.

# 12.1. Estrogēni (7)

Estrogēnus var lietot orāli CEE veidā, estradiola valerātu, estrona sulfātu vai mikronizēta estradiola veidā, transdermāli (gēls, sprejs), estradiolu saturošs maksts riņķis.

Lokāli lietojamie maksts estrogēni efektīvi ārstē uroģenitālo atrofiju (Pierādījumu līmenis A). Lietojot lokālos maksts estrogēnus nav novērota tā ietekme uz endometriju, tādēļ nav nepieciešamības tos kombinēt ar progesteronu (5).

Orālie estrogēna preparāti

Priekšrocības:

* Ērti lietošanai;
* Droša absorbcija.

Trūkumi:

* Palielinās venozās trombembolijas risks;
* Palielinās holelitiāzes risks (30);
* Palielinās tiroīdsaistošais globulīns – iespējams nepieciešama tiroksīna devas korekcija;

Transdermālie estradiola preparāti

Priekšrocības:

* Neizmaina tiroīdsaistošo globulīnu;
* Neietekmē proteīnu koagulāciju aknās;
* Mazliet palielina/ vai nepalielina venozās trombembolijas un kardiovaskulāro risku (5);

Trūkumi:

* Var radīt lokālu alerģisku reakciju;

# 12.2. Progesteroni

Progesteronu terapija ir ieteicama visām sievietēm uzsākot estrogēnu MHT, ja nav veikta histerektomija (5) (28) (29).

Vairāki pētījumi pierāda atšķirības krūts vēža riska profilā lietojot dažādus progesteronus kombinācijā ar estradiolu (31) (32). Ir pierādījumi, ka mikronizētais progesterons ir drošāks par citiem sintētiskajiem progesteroniem attiecībā uz paaugstinātu krūts vēža un kardivaskulāro risku (5) (28) (29). Mikronizētajam progesteronam vai didrogesteronam lietotam MHT kopā ar estradiolu (perorāli vai transdermāli) salīdzinājumā ar citiem sintētiskajiem progesteroniem ir zemāks krūts vēža risks (32). Didrogesterons nepaaugstina krūts vēža risku vismaz pirmos 5 gadus (32) (33).

Mikronizēto progesteronu var lietot orāli tablešu veidā vai arī intravagināli kapsulu veidā.

Sintētiskos progestīnus var lietot orāli, IUHS, transdermāli vienus pašus vai kombinēti ar estrogēnu. Daži pētījumi pierāda(34) (35), ka, lietojot transdermālos plāksterus pietiekamā daudzumā, tie var samazināt vazomotoros simptomus un pasargāt endometriju, tomēr ilgtermiņa lietošanas riskus un ieguvumus ir jāpēta.

IUHS nodrošina ne tikai kontraceptīvu efektu, bet arī supresē endometriju un efektīvi ārstē smagu asiņošanu premenopauzē. IUHS lietošanas ilgums ir 5 gadi, to var lietot atsevišķi vai kopā ar orāliem vai transdermāliem estrogēniem (7).

Atsevišķa lielas devas progesteronu lietošana (medroksiprogesterona acetāts un mikronizētais progesterons) samazina karstuma viļņus un ārstē endometrija hiperplāziju. Tomēr tik lielai devai var būt blakusparādības (svara pieaugums, jūtīgas krūtis, šķidruma aizture, izdalījumi no maksts, sausa mute). Var mēģināt lietot zemās devās, tomēr efektivitāte būs mazāka. Īslaicīga lietošana ir piemērota sievietēm, kuras nevēlas lietot estrogēnus. Tos var lietot cikliski pirmās 12-14 cikla dienas, lielākai daļai sieviešu pēc lietošanas ir prognozējama asiņošana (7).

# 12.3. Menopauzes hormonu terapijas klīnisko blakusparādību novēršana

Lietojot estrogēnus visbiežākās blakusparādības ir slikta dūša, galvassāpes un krūšu jūtīgums. Estrogēnu-progestogēnu terapijas rezultātā var attīstīties, neregulāra smērēšanās, asiņošana. Progestīnu terapija var izraisīt vieglu aizkaitināmību un sliktu garastāvokli. Ja pacientei parādās šīs blakusparādības, tad ir nepieciešams samazināt devu vai jāsāk lietot cita veida progestīni. Mikronizētais progesterons tik ļoti neietekmē garastāvokļa maiņu. Uzsākot terapiju ar zemām estrogēna devām, samazinās blakusparādību iespēja. Transdermālie estrogēni retāk izsauc sliktu dūšu salīdzinot ar orāliem estrogēniem. Visas sievietes, kuras lieto MHT ir nepieciešama apskate vienu reizi gadā. Apskate sevī iekļauj slimību anamnēzi, vispārējo apskati un krūšu izmeklēšanu. Izmeklējumi ir jāizvērtē individuāli un vismaz reizi divos gados ir jāveic mammogrāfija. (7) Uzsākot MHT pirmajai atkārtotajai vizītei jābūt pēc 3 mēnešiem, lai izvērtētu efektivitāti un iespējamās blakusparādības (5).

# 12.4. Efektivitāte

96% sieviešu estrogēnu terapijas rezultātā samazinās vazomotorie simptomi un citi biežāk sastopamie menopauzes simptomi. Zemu devu terapija arī var būt ļoti efektīva (7).

# 13. Citas terapijas iespējas

# 13.1. Kombinētā hormonālā kontracepcija (KHK) (7)

Sievietēm perimenopauzē kombinētā orālā kontracepcija nodrošina kontracepciju, menstruālā cikla kontroli, atbrīvo no VMS un citiem simptomiem. Kā arī aizkavē kaulu minerālblīvuma samazināšanos. Pirms lietošanas ir jāizvērtē smēķēšanas statuss, asinsspiediens, migrēnas esamība (ar auru), trombožu risks, kardiovaskulārais risks ģimenes anamnēze un klīniskās analīzes pēc indikācijām.

* Tiek dota priekšroka zemas devas etinilestradiola KHK (20µg) vai estradiola saturoša KHK. Arī 30µg KHK lietošana ir atzīta par drošu. Tomēr dažas sievietes, kuras lieto etinilestradiolu VMS saglabājas, savukārt, ja sieviete lieto KHK, kas satur estradiolu, simptomi izzūd.
* Brīvajā nedēļā, kad kontracepcija nav jālieto VMS var novērst ar placebo tabletēm vai lietojot estrogēnu zemās devās.
* Kad kontracepcija vairs nav nepieciešama, sieviete var pāriet no orāliem kontraceptīviem līdzekļiem uz menopauzes hormonu terapiju.

# 13.2. Tibolons

Tibolons nodrošina alternatīvu estrogēnu un progestīnu MHT. Pašam par sevi tibolonam ir vāja aktivitāte. Tas metabolizējas zarnās un uz mērķa audiem darbojas metabolīti, kam piemīt estrogēniska, progestogēniska, androgēniska iedarbība. Tādēļ tas samazina VMS, uzlabo garastāvokli, ārstē uroģenitālo atrofiju un neiedarbojās uz endometrija – neizsauc asiņošanu. Tibolona aktīvajai formai ir androgēna iedarbība, kā rezultātā sievietēm, kuras lieto tibolonu pieaug seksualitāte un libido (36). Vecākām sievietēm tibolons novērš kaulu blīvuma samazināšanos un kaulu lūzumu risku (37).

Tibolonu nevajadzētu lietot kopā ar citiem hormonāliem preparātiem un tas ir kontrindicēts sievietēm ar krūts vēzi. Diemžēl sievietēm, kuras lieto tibolonu novēro šķidruma aizturi un nelielu svara pieaugumu. Ļoti retos gadījumos uzsākot tibolona lietošanu var parādīties asiņošana no maksts vai smērēšanās.

Tibolona 1.25 mg dienā lietošana ir saistīta ar nelielu riska palielināšanos išēmiska insulta attīstībai vecāka gada gājuma sievietēm (37). 60-69 gadus vecām sievietēm, kuras lietoja tibolonu risks insulta attīstībai bija 2.8/1000, savukārt placebo grupā 1.0/1000. Šajā pašā pētījumā krūts un zarnu vēža attīstībai bija zemāks risks grupā, kas lietoja tibolonu salīdzinot ar placebo grupu (37).

# 13.3. Estrogēni plus selektīvie estrogēnu modulatori

(Nav Latvijas Zāļu reģistrā)

Audu selektīvais estrogēnu komplekss (TSEC) ietver sevī selektīvos estrogēna modulatorus (SERM) un estrogēnus. CEE 0.45 mg dienā plus 20 mg dienā bazedoksifēna. Šī terapija samazina VMS, uroģenitālo atrofiju, pasargā kaulus un neietekmē endometriju, tādēļ asiņošana ir minimāla (38) (39). Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu cik bieži sastop DzVT pie šīs terapijas. Paaugstināts risks DzVT ir, ja lieto bazedoksifēnu vienu pašu (40), bet ne kombinētā veidā (41).

# 13.4. Ospemifēns (SERM)

(Nav Latvijas Zāļu reģistrā)

Ospemifēns ir SERM grupas preparāts, kurš tika apstiprināts ASV un to lieto vulvovaginālās atrofijas gadījumā postmenopauzē esošām sievietēm. Rekomendētā deva ir 60 mg dienā. Ospemifēnam uz maksti ir līdzīga iedarbība kā estrogēnam. Tas rada nelielu, bet statistiski nozīmīgu dispareūnijas mazināšanos (42). Biežākā, nevēlamā ospemifēna blakusparādība ir VMS, ko sastop 10% gadījumos (43).

# 13.5. Selektīvie serotonīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori (paroksetīna mesilāts) un serotonīna – norepinefrīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori

Selektīvie serotonīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori (paroksetīna mesilāts) un serotonīna – norepinefrīna atpakaļuzsūkšanās inhibitori ir efektīvi dažām, bet ne visām sievietēm ar VMS, tie uzlabo garastāvokli un pašsajūtu (7).

Selektīvais serotonīna atpakaļuzsūkšanās inhibitors (paroksetīna mesilāts) FDA (Food and Drug Administration) ir reģistrēts menopauzes vazomotoro simptomu novēršanai. 7.5 mg paroksetīna mesilāts samazina vazomotoro simptomu biežumu salīdzinot ar placebo. Paroksetīna mesilātu nav ieteicams lietot kopā ar tamoksifēnu, jo tas samazina tamoksifēna efektivitāti (44).

# 13.6. Klonidīns

Dažreiz klonidīns tiek nozīmēts sievietēm, kā alternatīva estrogēniem. Pētījumi ar klonidīnu nav daudz un tie neuzrāda labus rezultātus (45). Deva 100-150 µg dienā var līdzēt dažām sievietēm, tomēr tā efektivitāte ir apšaubāma (46).

# 13.7. Gabapentīns

Gabapentīns ir antiepileptiskais medikaments, kuru izmanto neiropātisko sāpju ārstēšanai. Vairākos pētījumos tiek ziņots, ka gabapentīns 300-900 mg dienā samazina VMS postmenopauzes sievietēm (47) (48).Gabapentīna anksiolītiskā iedarbība var būt lietderīga dažām sievietēm. Blakusparādības ir galvassāpes, reiboņi, miegainība. Iepriekšējie pētījuma rezultāti liecina, ka VMS mazināšanai var lietot arī pregabalīnu 75-150 mg divas reizes dienā (49).

# 13.8. Testosterons

Randomizēti, klīniskie pētījumi ir pierādījuši testosterona terapijas efektivitāti sievietēm ar samazinātu seksuālo tieksmi un uzbudinājumu menopauzē (5) (7). Pētījumos piedalījušās sievietes, kurām menopauze iestājās dabiski, ķirurģiski, MHT lietotājas un tās, kuras nelieto MHT (Pierādījumu līmenis B) (50) (51) (52). Ir būtiski noteikt testosterona devu īsi pēc terapijas uzsākšanas un terapijas laikā, jo absorbcija ir variabla. Blakussparādības var būt aknes veidošanās, šķidruma aizture, klitormegālija, pārmērīga ķermeņa apmatojuma augšana. Sievietes, kurām ir akne vai pārmērīgs apmatojums, testosteronu nedrīkst lietot. (7)

# 14. Medikamentozo terapiju iespēju kopsavilkums

**Medikamentozā terapija**

Ir dzemde

Pēc histerektomijas

**Pirmās rindas ārstēšana**

1. KHK (E+P) vai IUHS
2. Transdermālie (E) plāksteri vai gēls + orālais P vai IUHS
3. Tibolons
4. E + SERM
5. Transdermālie (E) plāksteri vai gēls
6. Orālie E
7. Tibolons

**Otrās rindas ārstēšana**, ja simptomi saglabājas

E implants un P (IUHS vai orālais P) (Nav Latvijas Zāļu reģistrā)

E implants

(Nav Latvijas Zāļu reģistrā)

 (Attēls Nr.4 (7))

Cikliski simptomi un asiņošana (sekvences)

Novērš asiņošanu, bet ne cikliskus simptomus

Jāizvērtē kontrindikācijas KHK

KHK

E un IUHS

Nepārtraukti E un periodiski P (sekvences)

Nepārtraukts E+P

**Ārstēšana perimenopauzē**

**Estrogēni**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Zema deva** | **Vidēja deva** | **Augsta deva** |
| CEE | 0.3-0.45 mg/d | 0.625 mg/d | 1.25 mg/d |
| 17β- estradiols | 0.5-1.0 mg/d | 1.5-2 mg/d | 2 mg |
| Estradiola valerāts | 0.5 mg/d | 1 mg/d | 2 µg/d |
| Transdermāls estradiola plāksteris | 25-37.5 µg/d | 50 µg/d | 75-100 µg/d |
| Estradiola hemihidrāta gēls | 0.5 mg/d | 1.0 mg/d | 1.5 µg/d |

**Sekvences P– dienas deva 14 dienām – zemākā, drošā deva kopā ar estrogēnu:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pie zemas devas E** | **Pie vidējas līdz augstas devas E** |
| Didrogesterons | 5 mg | 10 mg |
| Mikronizēts progesterons | 100 mg | 200 mg |
| Medroksiprogesterona acetāts | 5 mg | 5-10 mg |
| Noretisterona acetāts | 1.25 mg | 1.25-2.5 mg |

**Nepārtraukti P- dienas deva**- **zemākā, drošākā deva kopā ar estrogēnu:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pie zemas devas E** | **Pie vidējas līdz augstas devas E** |
| Didrogesterons | 5 mg | 5-10 mg |
| Mikronizēts progesterons | 100 mg | 100 mg |
| Medroksiprogesterona acetāts | 2.5 mg | 2.5-5mg |
| Noretisterona acetāts | 0.5- 1.0 mg | >1.0- 2.5 mg |
| IUHS | 20 µg/ 24 h |  |
| Drospirenons | 0.5 mg | ----- |

Tibolons 2.5 mg/ dienā

|  |
| --- |
| **Estrogēnu un SERM terapija** |
| CEE 0.45 mg plus bazedoksifēns  | 20 mg dienā |
| **Nehormonāla ārstēšana vazomotoriem simptomiem** |
| SSRI vai SSRI/SNRI- zemas devas | Paroksetīns 7.5 mg  |
| Klonidīns | 100 µg/dienā |
| Gabapentīns | 300-900 mg/ dienā |
| Pregabalīns | 75-150 mg divreiz dienā |

(Attēls Nr.5 (7))

**Ārstēšanas efektivitātes izvērtēšana**

**Vagināla E terapija**

**Ne-MHT**

**MHT**

Maina devu vai terapiju

Simptomi nemazinās vai ir blakusparādības

**6-8 nedēļas**

Maini devu vai terapiju

Nav simptomu

**6 mēneši**

Simptomi nemazinās vai ir blakusparādības

Nav simptomu

**Izvērtēšana pēc 6-12 mēnešiem**

Izvērtē:

Efektivitāti

Blakusparādības

Riskus

Apskate pie ārsta

Simptomi recidivē

**Menopauzes simptomu novērtēšana**

Identificēt un ārstēt galvenos iemeslus

Lokalizēti uroģenitālie simptomi

Bažas, nav simptomu

No vidēji smagiem līdz smagiem menopauzes simptomiem

Seksuālā disfunkcija

Apsver psihosociālos iemeslus

Izslēgti dermatoloģiskie vai infekciozie iemesli

Hormonāla ārstēšana

Vagināla ne E terapija

Vagināla E terapija. Apsver MHT, lai novērstu kaula masas zudumu

Ne-hormonāla ārstēšana

Mitrinātāji

Lubrikanti

17β estradiols vai estriola pesāriji, riņķis, krēms vai tabletes

E+P ( ja ir dzemde)

E ( nav dzemdes)

E+bezodokdifēns

Tibolons

SSRI(Paroksetīns) /SNRI

Klonidīns

Gabapentīns

Apsver Tibolonu vai testosterona terapiju

Ieteikumi/informācija par dzīves stila maiņu, ēšanas paradumiem, fiziskām aktivitātēm svara kontrolei

Estrogēn atkarīgs vēzis

Neārstēta hipertensija

Augsts DzVT/TE vai trombofīlijas risks

Smagas aknu slimības

Nediagnosticēta dzimumorgānu asiņošana

Nevēlas lietot hormonus

Sievietes >60 vai 10 gadus pēc menopauzes

Kontrindikācijas

Piesardzība

 (Attēls Nr.6 (7))

# 15. Mirstība

# 15.1. Kopējā mirstība

Veselu sieviešu grupā, kas lietoja dažāda veida MHT (estrogēnu, nepārtrauktu kombinētu, secīgu (sekvenciālu) kombinētu hormonu aizstājterapiju) salīdzinājumā ar placebo netika atrastas statistiski ticamas atšķirības (Pierādījumu līmenis A) (14). Sievietēm ar kardiovaskulāru saslimšanu, lietojot dažāda veida MHT (estrogēnu, nepārtrauktu kombinētu, secīgu (sekvenciālu) kombinētu hormonu aizstājterapiju) divus līdz četrus gadus ar sekojošu sieviešu uzraudzību līdz 6.8 gadiem salīdzinājumā ar placebo netika atrastas statistiski ticamas atšķirības (Pierādījumu līmenis A) (14).

# 15.2. Mirstība no koronārās sirds slimības

Veselu sieviešu grupā, kas lietoja dažāda veida MHT (estrogēnu, nepārtrauktu kombinētu, secīgu (sekvenciālu) kombinētu hormonu aizstājterapiju) vienu līdz astoņus gadus ar sekojošu sieviešu uzraudzību līdz 10.7 gadiem salīdzinājumā ar placebo netika atrastas statistiski ticamas atšķirības (Pierādījumu līmenis A) (14). Sievietēm ar kardiovaskulāru saslimšanu, lietojot dažāda veida MHT (estrogēnu, nepārtrauktu kombinētu, secīgu (sekvenciālu) kombinētu hormonu aizstājterapiju) divus līdz četrus gadus ar sekojošu sieviešu uzraudzību līdz 6.8 gadiem salīdzinājumā ar placebo netika atrastas statistiski ticamas atšķirības (Pierādījumu līmenis A) (14).

# 15.3. Mirstība no insulta

Veselu sieviešu grupā lietojot nepārtrauktu kombinētu MHT vienu gadu un 5.6 gadus vai estrogēnu monoterapiju 7.1 gadu vai secīgu (sekvenciālu) kombinētu hormonu aizstājterapiju divus gadus netika atrastas statistiski ticamas atšķirības salīdzinājumā ar placebo (Pierādījumu līmenis A) (14).

# 15.4 Mirstība no krūts vēža

Veselu sieviešu grupā lietojot nepārtrauktu kombinētu hormonu aizstājterapiju vienu gadu un 5.6 gadus ar sekojošu sieviešu uzraudzību līdz 11 gadiem (ja tika lietots 5.6 gadus), tika konstatēts neliels mirstības pieaugums grupā, kas lietoja MHT salīdzinājumā ar placebo (Pierādījumu līmenis A) (14).

# 15.5 Mirstība no kolorektālā vēža

Veselu sieviešu grupā lietojot estrogēnu monoterapiju vai kombinētu hormonu aizstājterapiju netika atrastas statistiski ticamas atšķirības salīdzinājumā ar placebo (Pierādījumu līmenis A) (14).

# Atsauces

1. **Bradshaw, K., D. et al.** Menopausal Transition. *Williams Gynecology.* McGraw-Hill Companies, 2008.

2. *WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990's. WHO Technical Report Series 866.* Geneva, Switzerland : 12-13.lpp, 1994.

3. **Kravčenko, O.** [red.] I. Vīberga. *Ginekoloģija.* Rīga : Nacionālais apgāds, 2006, 217.-218.

4. **Hemminki, E. et al.** *Variability of bothersome menopausal symptoms over time – a longitudinal analysis using the Estonian postmenopausal hormone therapy trial (EPHT)*: BMC Women’s Health., 2012;12:44.

5. **Summer-Ma, S. et al.** Menopause: diagnosis and management of menopause. Clinical Guideline project. *National Institute for Health and Care Excellence.* 2015. gads.

6. **Mishra, G. D. et al.** *Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study*: BMJ 2012;344:402, 2012.

7. **Jane, F. M. el at.** *A Practitioner ’ s Toolkit for Managing the Menopause.* Climacteric 2014;17:1-16, 2014.

8. **Donato, G. B. et al.** *Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio.* Menopause. 2006. marts-aprīlis;13(2):280-5.

9. **Freeman, E. W. et al.** *Obesity and Reproductive Hormone Levels in the Transition to Menopause.* 2010. Jūlijs 17(4): 718–726.

10. **Kanis, J. A. et al.** *Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö.* Osteoporos Int. 2000;11(8):669-74.

11. **Parazzini, F. et al.** *Risk factors for type 2 diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study.* Climacteric 2005. septembris, Vol. 8 Issue 3, 287-293.

12. **Moreau, K. L. et al.** *Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women.* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012. Decembris; 97(12): 4692–4700.

13. **Derby, C. A. et al.** *Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight: The Study of Women's Health Across the Nation.* bez viet. : American Journal of Epidemiology. 2009;169(11):1352-1361.

14. **Marjoribanks, J. et al.** Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.* Issue 7, Sēj. CD004143.

15. **Kanis, J. A. et al.** *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.* Osteoporosis International. 2013;24(1):23-57.

16. **Lethaby, A. et al.** Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008.* Issue 1, Sēj. CD003122.

17. **Suckling, J., A. et al.** Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.* Issue 4, Sēj. CD001500.

18. **Cody, J., D., et al.** Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.* Issue 10, Sēj. CD001405.

19. **Sood, R.; Faubion, S. S.; Kuhle, C. L.; Thielen, J. M.; Shuster, L. T.** Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *International Journal of Womens Health.* 2014:6, 2014. gada Janvāris, 47.-57.

20. **MacLennan, A., H., et al.** Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2004.* Issue 4, Sēj. CD002978.

21. **Ismail, S.,I. et al.** Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.* Issue 9, Sēj. CD007063.

22. **Nastri, C., O., et al.** Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.* Issue 6, Sēj. CD009672.

23. **Richard, J., Santen et al.** Excusitive Summary: Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010. gada Jūlijs, 95.

24. **American Cancer Society.** www.cancer.org. [Tiešsaiste] 2013. gada 8. Janvāris. [Citēts: 2014. gada 18. marts.] http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/medicaltreatments/menopausal-hormone-replacement-therapy-and-cancer-risk.

25. **Stefanick, M. L. et al.** *Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy.* JAMA. 2006. gada Aprīlis 12;295(14):1647-57.

26. **Furness, S. et al.** Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.* Issue 8, Sēj. CD000402.

27. **North American Menopause Society.** The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 19(3), 2012. gada Marts, 257.-271.

28. **Simon, J. A.** *What if the Women’s Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead?* Menopause 2014.gada Janvāris 6. Epub ahead of print, 2014.

29. **Fournier, A. et al.** *Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer.* J Clin Oncol 2008;26:1260 – 8.

30. **Racine, A. et al.** Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *Canadian Medical Association Journal.* 2013. gada 16. aprīlis, Sēj. 185 (7), 555.-561.

31. **Fournier, A et al.** Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Research and Treatment. 2008;107(1):103-111.

32. **Villiers, T. D. et al.** *Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health.* Climacteric 2013.16:316-337.

33. **Lyytinen, H et al.** Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. Obstet Gynecol, 2009. janvāris;113(1):65-73.

34. **Leonetti, H. et al.** *Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss.* Obstet Gynecol 1999;94:225 – 8.

35. **Leonetti, H. B. et al.** *Topical progesterone cream has an antiproliferative effect on estrogen stimulated endometrium.* Fertil Steril 2003;79:221 – 2.

36. **Nijland, E.A. et al.** *Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial.* Journal of Sexual Medicine. 2008 ; 5 : 646 – 56.

37. **Cummings, S.R. et al.** *T he effects of tibolon in older postmenopausal women.* The New England Journal of Medicine. 2008 ; 359 : 697-708.

38. **Pinkerton, J.V. et al.** *Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective Estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) Trials.* Journal of women's health. 2014 ; 23 : 18 – 28.

39. **Mirkin, S. et al.** *Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women.* Climacteric. 2013 ; 16 : 338 – 46.

40. **de Villiers, T. J. et al.** *Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial.*Osteoporos Int. 2011 ; 22 : 567 – 76.

41. **Pinkerton, J. V. et al.** *Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. Climacteric 2013 ; 16 : 618 – 28.*

42. **Portman, D.J. et al.** *O spemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. Menopause 2013 ; 20 : 623 – 30.*

43. **Simon, J et al.** *L ong-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. Maturitas 2014 ; 77 : 274 – 81.*

44. U.S. Food and Drug Administration. [Tiešsaiste] 2015. gada. [Citēts: 2015. gada 18. augusts.] http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm359030.htm.

45. **Lindsay, R. et al.** *Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. Maturitas 1978 ; 1 : 21 – 5.*

46. **Pandya, K. J. et al.** *Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifeninduced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. Annals of Internal Medicine 2000 ; 132 : 788 – 93.*

47. **Lavigne, J. E. et al.** *A randomized, controlled, double-blinded clinical trial of gabapentin 300 versus 900 mg versus placebo for anxiety symptoms in breast cancer survivors. Breast Cancer Research and Treatment 2012 ; 136 : 479 – 86.*

48. **Pandya, K. J. et al.** *Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised doubleblind placebo-controlled trial. Lancet 2005 ; 366 : 818 – 24.*

49. **Nguyen, M. L. et al.** *The use of pregabalin in the treatment of hot flashes. Canadian pharmacists journal 2013 ; 146 : 193 – 6.*

50. **Simon, J. et al.** *Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005 ; 90 : 5226 – 33.*

51. **Davis, S. R. et al.** *Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. The New England Journal of Medicine 2008 ; 359 : 2005 – 17.*

52. **Panay, N. et al.** *Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. Climacteric 2010 ; 13 : 121 – 31.*