

NEHORMONINIS MENOPAUZĖS GYDYMAS: VEIKSMINGI ALTERNATYVŲ BŪDAI SIMPTOMAMS PALENGVINTI

Lukrecija Baltmiškytė, Gintarė Tolušienė

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Šeimos medicinos klinika*

Raktažodžiai: menopauzė, nehormoninis gydymas, alternatyvus, vazomotoriniai simptomai, vulvovaginalinė atrofija, urogenitalinis sindromas, depresija, osteoporozė, nemiga.

Santrauka

Menopauzė yra svarbus moters gyvenimo etapas, paprastai pasireiškiantis nuo 45 iki 55 metų amžiaus, kuriam būdingas menstruacijų nutraukimas ir progresuojantis kiaušidžių nepakankamumas. Estrogeno ir progesterono kiekio sumažėjimas sukelia įvairių fiziologinių, psichologinių ir urogenitalinių simptomų atsiradimą. Nors pakaitinė hormonų terapija (PHT) išlieka pirmos eilės simptominės menopauzės gydymo priemone, jos taikymas gali būti ribotas dėl kontraindikacijų, tokių kaip hormonams jautrūs navikai arba padidėjusi tromboembolinių reiškinių rizika, taip pat dėl pacienčių asmeninių įsitikinimų ir pageidavimų. Šioje literatūros apžvalgoje nagrinėjami pagrindiniai menopauzės simptomai – vazomotoriniai reiškiniai, urogenitaliniai ir psichologiniai simptomai, kognityviniai pokyčiai, nemiga, osteoporozė, ir pateikiamos įrodymais pagrįstos alternatyvos jų valdymui. Joje aptariamos tiek nehormoninės farmakologinės intervencijos, tiek nefarmakologinės priemonės įskaitant mitybos pokyčius, fizinį aktyvumą, akupunktūrą, aromaterapiją. Apibendrinant naujausius mokslinius tyrimus ir klinikines įžvalgas, šioje literatūros apžvalgoje siekiama pasiūlyti alternatyvias strategijas, kaip pagerinti moterų gyvenimo kokybę menopauzės metu, kai PHT yra kontraindikuotina arba nepageidautina.

Įvadas

Menopauzė yra natūralus biologinis procesas, žymintis moters reprodukcinės funkcijos pabaigą ir pasireiškiantis 45–55 gyvenimo metais. Menopauzės diagnostika yra retrospektyvi t. y. diagnozuojama tada, kai 12 mėnesių iš eilės nebūna menstruacijų ir nėra kitų priežasčių [1]. Palaipsniui

mažėjant kiaušidžių funkcijai, reikšmingai sumažėja estrogeno bei progesterono gamyba. Dėl šių hormonų disbalanso paveikiamos įvairios organizmo sistemos, ypač nervų, širdies ir kraujagyslių bei urogenitalinė. Sumažėjęs estrogenų kiekis sukelia nemalonius vazomotorinius bei vulvovaginalinius simptomus, depresiją, pažinimo funkcijų bei miego sutrikimus, kaulų tankio retėjimą [2]. Nors menopauzė yra natūralus ir neišvengiamas reiškinys, dėl jos sukeltų simptomų gali prireikti medikamentinio gydymo. Įprastai simptominės menopauzės gydymui skiriama pakaitinė hormonų terapija (PHT), kurios veiksmingumas yra plačiai pripažintas, tačiau dėl galimų kontraindikacijų, tokių kaip anamnezėje buvusi hormonams jautri onkologinė liga, trombozės rizika ar asmeninis moters pasirinkimas, PHT taikymas ne visada yra galimas [3]. Vis dažniau ieškoma saugių ir veiksmingų nehormoninio gydymo alternatyvų.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti menopauzės simptomų gydymo alternatyvas, kai PHT kontraindikuotina arba nepageidaujama.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Ši literatūros apžvalga atlikta naudojantis „PubMed“ duomenų baze, paieškos eilutėje pritaikius raktažodžius ir įvairius jų derinius anglų kalba: menopause, non-hormonal treatment, alternative, vasomotor symptoms, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome, depression, osteoporosis, insomnia (menopauzė, nehormoninis gydymas, alternatyvus, vazomotoriniai simptomai, vulvovaginalinė atrofija, urogenitalinis sindromas, depresija, osteoporozė, nemiga). Į analizę įtraukti straipsniai, publikuoti anglų kalba 2020–2025 metais, kuriuose analizuojami nehormoniniai menopauzės simptomų palengvinimo metodai. Iš viso šiai literatūros apžvalgai atrinktos ir išanalizuotos 39 publikacijos. Gauti duomenys sugrupuoti į 2 kategorijas: tyrimai apie nehormoninius medikamentinius ir nemedikamentinius menopauzės simptomų gydymo būdus.

Rezultatai

Nehormoninis medikamentinis gydymas. Literatūroje nurodoma, kad vazomotoriniams simptomams (VMS) lengvinti gali būti naudojama palyginti nauja vaistų klasė – neurokinino-3 receptorių (NK3) antagonistai, kurie jungiasi prie NK3 receptorių pagumburyje, juos blokuoja ir taip sumažina VMS dažnį bei intensyvumą. Fezolinetantas – pirmasis NK3 receptorių antagonistas, patvirtintas JAV maisto ir vaistų administracijos, kurio veiksmingumas, saugumas ir toleravimas ilgalaikėje perspektyvoje buvo įrodytas klinikiniuose tyrimuose. Kimball A. Johnson atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 45 mg fezolinetanto per dieną, reikšmingai sumažėja VMS dažnis ir intensyvumas, taip pat pagerėja miego bei gyvenimo kokybė [4]. Ilgalaikėje perspektyvoje pastebėta, kad vaistas yra gerai toleruojamas, o endometriumo hiperplazijos ar vėžio dažnis neviršija saugumo ribų [5]. Elizanetantas – dar vienas klinikiniuose tyrimuose ištirtas NK3 antagonistas. Tyrimų rezultatai rodo, kad vartojant 150 mg ir 300 mg dozes, karščio bangų dažnis atitinkamai sumažėja 84 % ir 66 %, o naktinio prakaitavimo sukelti prabudimai naktį – 81 % ir 63 %, palyginti su 37 % ir 32 % placebo grupėje [6]. Panašūs rezultatai pateikiami James A. Simon tyrime, kuriame įrodyta, kad vartojant 120 mg elizanetanto reikšmingai sumažėjo VMS dažnumas t. y. vidutiniškai 3,93 epizodo po 4 savaitių ir 2,95 epizodo po 12 savaitių, taip pat pagerėjo miego bei gyvenimo kokybė [7].

Selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) paroksetinas taip pat vartojamas VMS simptomams gydyti. Klinikiniai tyrimai parodė, kad kasdien vartojant 7,5 mg paroksetino, reikšmingai sumažėja VMS ir naktinių prabudimų skaičius [8]. Svarbu paminėti tai, kad paroksetinas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius, slopinantis citochromo P450 fermentą, kuris reikalingas tamoksifenui paversti aktyviais metabolitais, todėl paroksetinas gali sumažinti tamoksifeno veiksmingumą. Dėl šios priežasties paroksetinas neturėtų būti skiriamas moterims, vartojančioms tamoksifeną krūties vėžiui gydyti [9].

VMS mažinimui gali būti skiriamas antiepilepsinių vaistų grupei priklausantis gabapentinas. Nustatyta, kad 300 mg gabapentino per dieną statistiškai reikšmingai sumažina VMS, palyginti su placebo grupe [10]. Jis gali būti ypač naudingas, kai moterį vargina naktiniai VMS, dėl kurių moteris dažnai prabunda, nes gabapentinas turi sedacinį poveikį [11].

Anticholinerginių vaistų grupei priklausantis oksibutininas veikia blokuodamas muskarininius (M3) receptorių pagumburyje, taip slopindamas prakaitavimo signalus ir autonominį atsaką į šilumą [12]. Vartojant 2,5–5 mg dozes du kartus per parą, reikšmingai sumažėja VMS dažnumas ir intensyvumas, o poveikis pasireiškia jau per pirmąją savaitę. Taip pat pastebėtas miego kokybės pa-

gerėjimas pagal Pitsburgo miego kokybės indeksą [13].

Menopauzės metu moterys dažnai patiria genitourinarinių simptomų, kitaip dar vadinamų genitourinariniu menopauzės sindromu (GMS). Ospemifenas yra vienintelis selektyvus estrogenų receptorių moduliatorius (SERM), patvirtintas vidutinio sunkumo ar sunkios simptominės vulvovaginalinės atrofijos (VVA) gydymui moterims po menopauzės. Šis vaistas prisijungia prie makšties epitelio estrogenų receptorių, skatina audinių regeneraciją ir palaiko optimalų pH [14]. Įrodyta, kad ospemifenas nėra susijęs su kliniškai reikšmingu endometriumo storio didėjimu ar kitomis endometriumo patologijomis [15]. Taip pat ospemifenas nedidina veninės tromboembolijos rizikos [16]. Klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad po 12 savaitių gydymo 60 mg ospemifeno doze reikšmingai sumažėjo šlapinimosi epizodų per 24 valandas, naktinio šlapinimosi, skubos pojūčio ir šlapimo nelaikymo epizodų [17,18]. Dar viena alternatyva gydant HMS – hialurono rūgšties natrio druska (HR). Dėl savo didelės molekulinės masės HR išlaiko didelį vandens kiekį ir pasižymi drėkinamuoju poveikiu epителиui, taip skatindama epitelio audinių elastingumą [19]. Italijoje atliktame tyrime pastebėta, kad gydant VVA 12 savaitių hialurono pagrindu sukurtais makšties žiedais, reikšmingai sumažėjo makšties sausumas, dirginimas, skausmas, dizurija ir dispareunija, normalizavosi makšties pH [20].

Estrogenai moduliuoja serotonino ir noradrenalino apykaitą, panašiai kaip SSRI, SNRI ir kiti antidepresantai, todėl daro įtaką nuotaikai, psichinėms funkcijoms ir pažintiniams gebėjimams [21]. Dėl šios priežasties menopauzės sukeltai depresijai gydyti pirmenybė teikiama antidepresantams, veikiantiems serotonino apykaitą. Literatūroje kaip pirmo pasirinkimo medikamentai depresijai gydyti nurodomi fluoksetinas, sertralinas ir paroksetinas [7, 22].

Vienas perspektyviausių vaistų menopauzės sukeltai nemigai gydyti yra lemboreksantas – dvigubas oreksino receptorių antagonistas. 2023 metais atliktame tyrime nustatyta, kad šis vaistas reikšmingai sutrumpino užmigimo laiką, sumažino prabudimų naktį skaičių ir nuovargį [23]. Antidepresantas agomelatinas taip pat veiksmingas nemigai gydyti. Veikdamas melatonino bei serotonino receptorių, sumažina ne tik nemigą, bet ir depresijos simptomus [24]. Trumpo veikimo migdomasis vaistas zolpidemas taip pat gerina miego kokybę bei veiksmingai mažina naktinį prakitavimą menopauzės periodą išgyvenančioms moterims [25].

Nemedikamentinis menopauzės simptomų gydymas.

Menopauzės simptomams gydyti yra nemažai alternatyvių gydymo pasirinkimų: mitybos pokyčiai, akupunktūra, fizinis aktyvumas ir kt. Mityba yra vienas svarbiausių aspektų siekiant palengvinti menopauzės laikotarpiu kylančius nemalonius simptomus. Svarbu užtikrinti maistingo

ir fitoestrogenais gausaus maisto vartojimą. Fitoestrogenai yra augalinės kilmės medžiagos, kurių cheminė struktūra panaši į estradiolio. Vartojant fitoestrogenus pasiekiamas į estrogeną panašus biologinis poveikis, taip sumažinami endogeninio estrogeno trūkumo sukelti simptomai. Augaliniuose maisto produktuose (sojos pupelėse, ankštiniuose augaluose, kopūstuose, liucernų daiguose, linų sėmenyse ir kt.) aptinkamos dvi pagrindinės fitoestrogenų klasės: izoflavonai ir neizoflavonai (kumestanai ir lignanai) [26]. Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama žarnyno mikrobiotos tyrimams. Įrodyta jos svarba sveikatai. Taip pat yra įrodymų, kad žarnyno bakterijos padeda organizmui skaidyti ir įsisavinti izoflavonus, taip sustiprindamos jų teikiamą naudą [27]. 2023 metais atliktame tyrime pastebėta galima sojų pupelių gemalų ekstrakto, vartojamo kartu su laktobakterijomis, nauda palengvinant menopauzės simptomus: geresnė kūno svorio kontrolė, urogenitalinės sistemos bei kaulinio audinio būklė, neurotransmiterių pusiausvyra ir kt. [28].

Nakvišų aliejus (lot. *Oenothera biennis*), gausus omega-6 riebalų rūgščių, linolo rūgšties (60–80 %) ir gama-linolenų rūgšties (8–14 %), yra naudojamas lėtinių uždegiminių ligų papildomam gydymui, taip pat ir menopauzės simptomams lengvinti. Kasdien vartojant po 500 mg nakvišų aliejaus šešias savaites, buvo pastebėtas reikšmingas VMS dažnumo sumažėjimas, palyginti su placebo grupe [29]. Yra ir daugiau estrogeninių savybių turinčių augalų, kurie nuo seno buvo

naudojami menopauzės simptomams lengvinti, pavyzdžiui: juodoji žiuomenė (lot. *Actaea racemosa*), imbieras (lot. *Zingiber officinale Roscoe*), apyniai (lot. *Humulus lupulus*), margainis (lot. *Silybum marianum*), auksinė šaknis (lot. *Rhodiola rosea*), raudonasis dobilas (lot. *Trifolium pratense*), šalavijas (lot. *Salvia officinalis*), peruvinė dumplūnė (lot. *Physalis peruviana*), tikrasis skaistminas (lot. *Vitex agnus-castus*) bei kiti [26, 30–33].

Dėl natūraliai mažėjančio estrogenų kiekio organizme sutrinka kaulinio audinio pusiausvyra: kaulų irimas viršija jų atsinaujinimą, todėl pradeda mažėti kaulų mineralinis tankis. Tai padidina osteoporozės bei lūžių riziką. 2020 metais atliktame tyrime nustatytas neabejotinas teigiamas fizinio aktyvumo poveikis kaulų mineraliniam tankiui [34]. Fizinis aktyvumas svarbus ne tik kaulinio audinio išsaugojimui, bet ir bendros gyvenimo kokybės, psichologinės būklės ir miego kokybės gerinimui. Vidutinio intensyvumo aerobiniai pratimai reikšmingai didina audinių jautrumą insulinui, padeda pagerinti širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos būklę, padidinti liesos raumenų masės kiekį menopauzės metu [1]. Reguliarus fizinis aktyvumas skatina endogeninių endorfinų išsiskyrimą smegenyse. Šie cheminiai junginiai pagerina nuotaiką, sumažina streso hormonų kiekį ir padeda suvaldyti depresinius simptomus, dažnai pasitaikančius menopauzės laikotarpiu [34].

Optimalios vitamino D koncentracijos palaikymas yra

1 lentelė. Nehormoninio menopauzės gydymo alternatyvų santrauka pagal simptomų grupes.

Sindromas / simptomas	Medikamentinis gydymas	Nemedikamentinis gydymas
Vazomotorinis menopauzės sindromas	Fezolinetantas (NK3) Elinzanetantas (NK3) Paroksetinas (SSRI) Gabapentinas Oksibutinas	Nakvišų aliejus; raudonasis dobilas; juodoji žiuomenė; šalavijas; imbieras; apyniai Aromaterapija (levandos, šalavijas, rožė)
Genitourinarinis menopauzės sindromas	Ospemifenas Hialurono rūgštis	Fitoestrogenai Natūralūs makšties drėkikliai ir lubrikantai su augaliniais ekstraktais
Menopauzinis osteoporozės sindromas	-	Fizinis aktyvumas (ypač jėgos ir aerobiniai pratimai) Subalansuota mityba su pakankamu kalcio kiekiu
Depresija	SSRI: fluoksetinas; sertralinas; paroksetinas; citalopramas; escitalopramas; venlafaksinas; desvenlafaksinas	Fizinis aktyvumas (ypač jėgos ir aerobiniai pratimai) Subalansuota mityba su pakankamu kalcio kiekiu Holistinė terapija / Fitoterapija Akupunktūra Aromaterapija
Miego sutrikimai	Lemboreksantas Agomelatinas Zolpidemas	

labai svarbus. Optimali vitamino D koncentracija padeda palaikyti kalcio pusiausvyrą ir prisideda prie kaulų mineralinio tankio išsaugojimo, taip sumažindama kaulų lūžių riziką vyresnio amžiaus moterims. Be to, vitaminas D stiprina raumenų funkciją, o tai ypač svarbu siekiant išvengti kritimų. Įrodyta, kad kalcifediolis gali greičiau padidinti 25(OH) vitamino D kiekį kraujyje nei kitos formos, nesukeldamas reikšmingo šalutinio poveikio. Taip pat pastebėta, kad savaitinis cholekalciferolio vartojimas yra efektyvesnis nei vienkartinės ar mėnesinės dozės [35]. Be to, vitaminas D taip pat gali turėti teigiamą poveikį menopauzės metu pasireiškiančiai depresijai. Tyrime su gyvūnais nustatyta, kad vitamino D papildai sumažino depresijos požymius ir pagerino smegenų funkciją, veikdami per serotoniną sistemą ir mažindami uždegiminius procesus [36].

Lytiniai hormonai, tokie kaip androgenai ir estrogenai, turi reikšmingą įtaką elgesiui ir palaiko mokymosi bei atminties procesus. Moteriški lytiniai hormonai pasižymi neuroprotektinėmis savybėmis ir padeda išvengti pažinimo funkcijų silpnėjimo senstant. 2021 metais atliktame tyrime pastebėta, kad ostolis – natūralus junginys, išgaunamas iš kai kurių augalų (pvz., sibirinės guostės, lot. *Cnidium monnieri*), pasižymi reikšmingu poveikiu menopauzės metu pasireiškiančiam pažintinių funkcijų silpnėjimui bei depresijos simptomams. Eksperimentiniame tyrime su pelėmis (modeliuojant estrogenų trūkumą) nustatyta, kad ostolio vartojimas pagerino mokymosi bei atminties gebėjimus, sumažino nerimo ir depresijos požymius. Šie teigiami pokyčiai siejami su padidėjusia estrogenų receptorių (ER α), BDNF (liet. smegenų kilmės neurotrofinio faktoriaus), TrkB, p-CREB, p-Akt ir Rac1 baltymo raiška hipokampe – smegenų srityje, atsakingoje už atmintį ir emocinę reguliaciją [37].

Akupunktūra vis dar plačiai taikoma Rytų medicinoje siekiant palengvinti įvairius menopauzės laikotarpio sukeltus simptomus. 2021 metais atliktame tyrime nustatyta, kad akupunktūra reikšmingai sumažina depresijos simptomus, pagerina bendrą savijautą ir netgi veikia ilgiau nei farmakologinė terapija. Be to, eksperimentiniai tyrimai su gyvūnais rodo, kad akupunktūra gali padidinti serotoniną, dopaminą ir norepinefriną kiekį smegenyse bei reguliuoti hormonų pusiausvyrą [38]. Tai daro akupunktūrą patrauklia alternatyva ar papildoma priemonė standartinei terapijai menopauzės laikotarpiu.

Aromaterapija yra dar viena efektyvi priemonė nemaloniems menopauzės simptomams lengvinti. Veikdama per uoslės sistemą ir odos receptorių, aromaterapija stimuliuoja limbinę sistemą, mažina kortizolio kiekį bei skatina neurotransmiterių, tokių kaip serotoninas ir dopaminas, pusiausvyrą. Vienas iš labiausiai ištirtų eterinių aliejų – levandų eterinis aliejus (lot. *Lavandula angustifolia*) pasižymi stipriu

anksiolitiniu poveikiu, padedančiu mažinti nerimą ir nemigą. Šalavijo (lot. *Salvia officinalis*) eterinis aliejus veikia kaip natūralus fitoestrogenas ir gali sumažinti karščio bangų dažnumą bei intensyvumą. Damaskinės rožės (lot. *Rosa damascena*) aliejus teigiamai veikia nuotaiką ir gali padėti atkurti hormonų pusiausvyrą. Taip pat teigiamas poveikis pastebimas naudojant bergamočių ir ramunėlių eterinius aliejus – jie mažina įtampą, skatina atsipalaidavimą ir gerina bendrą savijautą. Aromaterapija gali būti veiksminga ir saugi pagalbinė priemonė, papildanti įprastinį gydymą ir prisidedanti prie geresnės gyvenimo kokybės menopauzės metu [39]. Nehormoninio menopauzės gydymo alternatyvų santrauka pagal simptomų grupes pateikiama 1 lentelėje.

Išvados

1. Nors PHT yra efektyviausias menopauzės simptomų gydymo metodas, galimi ir kiti veiksmingi farmakologiniai ir nefarmakologiniai simptomų mažinimo metodai bei jų deriniai. Prieš pasirenkant menopauzės gydymo strategiją, svarbu atsižvelgti į pacienčių sveikatos istoriją ir asmeninius pageidavimus.

2. Moksliniai tyrimai patvirtina, kad tam tikri nehormoniniai farmakologiniai preparatai, tokie kaip NK3 antagonistai, gabapentinas, oksibutinas, efektyviai mažina VMS simptomus. SSRI ne tik gali būti skiriami depresijos simptomams lengvinti menopauzės metu, bet ir VMS kontroliuoti. Genitourinariniams simptomams gydyti kaip alternatyva pateikiamas ospemifenas ir hialurono rūgšties preparatai. Miego sutrikimams gydyti gali būti skiriamas lemboreksantas, agomelatinas, zolpidemas.

3. Reguliarus fizinis aktyvumas, mitybos korekcija, akupunktūra, aromaterapija ir kt. padeda mažinti psichologinius simptomus, tokius kaip nerimas, depresija, miego sutrikimai, padeda išlaikyti optimalų kaulų mineralinį tankį. Šie alternatyvūs gydymo metodai prisideda prie bendros gyvenimo kokybės gerinimo ir gali būti taikomi kaip atskira ar papildoma priemonė taikant farmakologinį menopauzės simptomų gydymą.

Literatūra

1. Aarshageetha P, Rani Janci PR, Devi Tharani N. Role of alternate therapies to improve the quality of life in menopausal women: A systematic review. *J Midlife Health* 2023;153-8. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_222_22
2. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2021;1-15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
3. Madsen TE, Sobel T, Negash S, Allen TS, Stefanick ML, Manson JE, et al. A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy

- Options for the Treatment of Menopause. *Int J Womens Health* 2023;825-36.
<https://doi.org/10.2147/IJWH.S379808>
4. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1981.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgad058>
 5. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology* 2023;141:737-47.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005114>
 6. Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: A placebo-controlled, randomized trial. *Menopause* 2020;498-505.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001500>
 7. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause* 2023;30:239-46.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002138>
 8. Pinkerton JV, Joffe H, Kazempour K, Mekonnen H, Bhaskar S, Lippman J. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2015;22:50-8.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000311>
 9. Carroll DG, Lisenby KM, Carter TL. Critical appraisal of paroxetine for the treatment of vasomotor symptoms. *Int J Womens Health*. Dove Medical Press Ltd; 2015: 615-24.
<https://doi.org/10.2147/IJWH.S50804>
 10. Non-hormonal Treatments for Menopausal Symptoms. 1968. www.menopause.org.au
 11. Menopauzė. Menopauzinė hormonų terapija (MHT). www.eventas.lt
 12. Sahni S, Lobo-Romero A, Smith T. Contemporary Non-hormonal Therapies for the Management of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Literature Review. *touchREV Endocrinol* 2021;17(2):133-137.
<https://doi.org/10.17925/EE.2021.17.2.133>
 13. Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, Faubion SS, Ruddy KJ, Flora D, et al. Oxybutynin vs placebo for hot flashes in women with or without breast cancer: A randomized, double-blind clinical trial (ACCRU SC-1603). *JNCI Cancer Spectr* 2020.
<https://doi.org/10.1093/jncics/pkz088>
 14. Senshio. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/senshio>
 15. Goldstein SW, Winter AG, Goldstein I. Improvements to the Vulva, Vestibule, Urethral Meatus, and Vagina in Women Treated With Ospemifene for Moderate to Severe Dyspareunia: A Prospective Vulvoscopic Pilot Study. *Sex Med* 2018;6:154-61.
<https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.03.002>
 16. Bruyniks N. Safety of Ospemifene during Real-Life Use. *Journal of Gynecology and Womens Health* 2018;9.
<https://doi.org/10.19080/JGWH.2018.09.555762>
 17. Novara L, Sgro LG, Mancarella M, Capece R, Canale E, Biglia N. Potential effectiveness of Ospemifene on Detrusor Overactivity in patients with vaginal atrophy. *Maturitas* 2020;138:58-61.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.001>
 18. Schiavi MC, Zullo MA, Faiano P, D'Oria O, Prata G, Colagiovanni V, et al. Retrospective analysis in 46 women with vulvovaginal atrophy treated with ospemifene for 12 weeks: improvement in overactive bladder symptoms. *Gynecological Endocrinology* 2017;33:942-5.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1323859>
 19. Carter J, Goldfarb S, Baser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, et al. A single-arm clinical trial investigating the effectiveness of a non-hormonal, hyaluronic acid-based vaginal moisturizer in endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2020;158:366-74.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.025>
 20. Nappi RE, Kotek M, Brešt'anský A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric* 2020;23:519-24.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1754386>
 21. Birkhäuser M. Climacteric depression and anxiety. *Therapeutische Umschau*. 2021;78:427-34.
<https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001293>
 22. Kahn DA, Moline ML, Ross RW, Altshuler LL, Cohen LS. Depression during the transition to menopause: A Guide for Patients and Families. www.psychguides.com/index.php
 23. Terauchi M, Cheng JY, Yardley J, Pinner K, Moline M, Malhotra M, et al. Efficacy and safety of lemborexant in midlife women with insomnia disorder. *Menopause* 2023;30:839-48.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002209>
 24. Yardimci A, Ozdede MR, Kelestimur H. Agomelatine, A Potential Multi-Target Treatment Alternative for Insomnia, Depression, and Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Hypothetical Model. *Front Psychiatry* 2021;12:654616.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.654616>
 25. Asadi M, Molavi F, Qorbani M, Davari Tanha F. Comparative Efficacy of Zolpidem and Nigella Sativa in Treatment of Sleep Disorder and Vasomotor Symptoms in Menopausal Women of Women's General Hospital. *J Family Reprod Health* 2020;14.
<https://doi.org/10.18502/jfrh.v14i3.4672>
 26. Echeverria V, Echeverria F, Barreto GE, Echeverria J, Mendoza C. Estrogenic Plants: to Prevent Neurodegeneration and Memory Loss and Other Symptoms in Women After Meno-

- pause. *Front Pharmacol* 2021.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644103>
27. Huang L, Zheng T, Hui H, Xie G. Soybean isoflavones modulate gut microbiota to benefit the health weight and metabolism. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1004765>
 28. Lee SH, Lim TJ, Yun EJ, Kim KH, Lim S. Anti-Menopausal Effect of Soybean Germ Extract and *Lactobacillus gasseri* in the Ovariectomized Rat Model. *Nutrients* 2023;15.
<https://doi.org/10.3390/nu15204485>
 29. Thevi T, De S, Soe HHK. Evening Primrose Oil for Menopause Hot Flashes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Menopausal Med* 2024;30:127.
<https://doi.org/10.6118/jmm.23038>
 30. Hedaoo K, Badge AK, Tiwade YR, Bankar NJ, Mishra VH. Exploring the Efficacy and Safety of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in Menopausal Symptom Management. *J Midlife Health* 2024;5-11.
https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_242_23
 31. Hyun SH, Han CK, So SH, Park SK, Park CK, In G, et al. Safety of red ginseng and herb extract complex (RHC) in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Ginseng Res* 2022;46:601-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.11.008>
 32. Song JH, Lee N, Yang HJ, Lee MS, Kopalli SR, Kim Yung, et al. The beneficial potential of ginseng for menopause. *J Ginseng Res* 2024;449-53.
<https://doi.org/10.1016/j.jgr.2024.05.008>
 33. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Dolenc MS. Herbal products used in menopause and for gynecological disorders. *Molecules* 2021.
<https://doi.org/10.3390/molecules26247421>
 34. Kemmler W, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S. Effects of Different Types of Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2020: 409-39.
<https://doi.org/10.1007/s00223-020-00744-w>
 35. Corrado A, Rotondo C, Cici D, Berardi S, Cantatore FP. Effects of different vitamin d supplementation schemes in postmenopausal women: A monocentric open-label randomized study. *Nutrients* 2021;13:1-12.
<https://doi.org/10.3390/nu13020380>
 36. Zhang WY, Guo YJ, Wang KY, Chen LM, Jiang P. Neuroprotective effects of vitamin D and 17 β -estradiol against ovariectomy-induced neuroinflammation and depressive-like state: Role of the AMPK/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* 2020;86:106734. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106734>
 37. Adu-Nti F, Gao X, Wu JM, Li J, Iqbal J, Ahmad R, et al. Osthole Ameliorates Estrogen Deficiency-Induced Cognitive Impairment in Female Mice. *Front Pharmacol* 2021;12.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.641909>
 38. Zhao FY, Fu QQ, Kennedy GA, Conduit R, Zhang WJ, Zheng Z. Acupuncture as an Independent or Adjuvant Management to Standard Care for Perimenopausal Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2021.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.666988>
 39. Caballero-Gallardo K, Quintero-Rincón P, Olivero-Verbel J. Aromatherapy and Essential Oils: Holistic Strategies in Complementary and Alternative Medicine for Integral Wellbeing. *Plants* 2025.
<https://doi.org/10.3390/plants14030400>

NON-HORMONAL MENOPAUSE TREATMENT: EFFECTIVE ALTERNATIVE WAYS TO RELIEVE SYMPTOMS. LITERATURE REVIEW

L. Baltiškytė, G. Tolušienė

Keywords: menopause, non – hormonal, treatment, alternative, vasomotor, symptoms, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome, depression, osteoporosis, insomnia.

Summary

Menopause marks a significant stage in a woman's life, typically occurring between the ages of 45 and 55, characterized by the cessation of menstruation and progressive ovarian insufficiency. A decline in estrogen and progesterone levels leads to the development of various physiological, psychological and genitourinary symptoms. While hormone replacement therapy (HRT) remains the first-line treatment for symptomatic menopause, its use may be limited due to contraindications – such as hormone sensitive cancers or an increased risk of thromboembolic events, as well as personal beliefs and preferences of patients. This literature review examines the main symptoms of menopause – vasomotor symptoms, genitourinary symptoms, psychological symptoms, cognitive changes, insomnia, osteoporosis and presents evidence based alternatives for their management. It discusses both non-hormonal pharmacological interventions, including dietary modifications, physical activity, acupuncture, aromatherapy. By summarizing the latest scientific research and clinical insights, this literature review aims to offer alternative strategies to improve women's quality of life during menopause when HRT is either contraindicated or not preferred.

Correspondence to: baltmiskytelukre@gmail.com

Gauta 2025-05-12